

---

CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES  
CONGENITALES

( A PROPOS DE TROIS CAS DE LA FORME LETHALE )

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MEDICALE DES ENFANTS

ALGER - Professeur A. BENALLEGUE

---

THESE  
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement 24 Juin 1974

par

AMI MOUSSA Mohamed Ridha

né le 17 Août 1947 à Hammam-Lif (Tunisie)

INTERNE DES HOPITAUX

MEMBRES DU JURY

M<sup>me</sup> A. BENALLEGUE-NOUREDDINE, Professeur de la Clinique Médicale des Enfants . . . . . } *Présidente*

M. F. G. MARILL, Professeur de Dermatologie et Syphiligraphie  
M<sup>me</sup> S. BENABDALLAH, Maître de Conférence Agrégé, Pédiatrie  
Puériculture . . . . . } *Juges*

M. S. BENBOUZID, Maître assistant (Pédiatrie) . . . . . }



CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DES EPIDERMOLYSES BULLAIQUES  
CONGÉNITALES



THESE  
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Digitized by the Internet Archive  
in 2026



---

CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES  
CONGENITALES

( A PROPOS DE TROIS CAS DE LA FORME LETHALE )

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MEDICALE DES ENFANTS

ALGER - Professeur A. BENALLEGUE

---

THESE  
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement 24 Juin 1974

par

AMI MOUSSA Mohamed Ridha

né le 17 Août 1947 à Hammam-Lif (Tunisie)

INTERNE DES HOPITAUX

MEMBRES DU JURY

|                                                                                                    |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| M <sup>me</sup> A. BENALLEGUE-NOUREDDINE, Professeur de la Clinique Médicale des Enfants . . . . . | } Présidente |
| M. F. G. MARILL, Professeur de Dermatologie et Syphiligraphie                                      |              |
| M <sup>me</sup> S. BENABDALLAH, Maître de Conférence Agrégé, Pédiatrie                             | } Juges      |
| Puériculture . . . . .                                                                             |              |
| M. S. BENBOUZID, Maître assistant (Pédiatrie) . . . . .                                            |              |







II ERMENT D' II-/ IPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Je dédie cette thèse

A mon père et à ma mère,  
qui ont tant fait pour moi;

A ma femme,  
auprès de laquelle j'ai trouvé  
joie et bonheur;

A mon enfant,

A mon frère et mes soeurs,

A mon oncle,

A toute ma famille,

A tous mes amis.



A notre Maître et Présidente de Thèse,

Madame le PROFESSEUR A. BENALLEGUE.

Nous avons eu, très tôt, le privilège de bénéficier chaque jour de son expérience, de la qualité de son enseignement; d'apprécier la rigueur de son raisonnement clinique.

Nous sommes très sensibles et fiers à la fois du privilège qu'elle nous a accordé en nous acceptant dans son service.

Nous la remercions de nous avoir inspiré ce sujet de thèse.

Qu'elle veuille trouver dans ce modeste travail le témoignage de notre indéfectible et respectueux attachement.



A nos Juges,

Monsieur le Professeur MARILL F.G.

Professeur de Dermatologie et Syphiligraphie.

Vous avez avec beaucoup d'amabilité accepté de guider nos premiers pas dans la réalisation de cette thèse; et en plus, vous nous faites l'honneur de la juger.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Madame le Professeur BENABDELLAH S.

Maître de Conférences Agrégé (Pédiatrie-Périculture).

C'est pour nous un immense plaisir de vous compter parmi nos juges.

Dès les premiers séjours dans le service, nous avons pu apprécier l'ardeur, l'enthousiasme que vous mettez dans tout travail. Cette ardeur, cet enthousiasme qui vous animent restent et resteront pour nous un exemple que nous cotoyons tous les jours.

Monsieur le Docteur BENBOUZID, Maître Assistant (Pédiatrie).

Dès nos premier séjour dans le service, vous nous avez accordé votre amitié, aussi sommes-nous particulièrement heureux de vous voir juger ce travail.

Veuillez y trouver le témoignage de notre grande reconnaissance.



AUX DOCTEURS :

TABBAKH - OUCHERIF - RAMDANE

Mes conférenciers d'internat

A TOUS MES CAMARADES INTERNES

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX

A TOUS NOS MAITRES DE FACULTE

A TOUTE L'EQUIPE MEDICALE DE L'HOPITAL PARNET

A TOUT LE PERSONNEL PARA-MEDICAL DE LA CLINIQUE

MEDICALE DES ENFANTS DU C.H.U. D'HUSSEIN-DEY



--oOo--     $\Pi$     $\Pi \setminus$     $\Pi$     $\Pi_{\zeta}^)$     $(\sqsubset)$     $\Pi$     $\Pi \setminus$     $(\sqsubset$     $\Pi$     $(\sqsubset$     $\Pi \setminus$     $\Pi$     $(\sqsubset$     $\Pi \setminus$    --oOo--  
 +-----+



--oOo-- I N T R O D U C T I O N --oOo--  
-----

L'épidermolyse bulleuse congénitale, forme léthale ou maladie d'Herlitz, est "une prédisposition congénitale et héréditaire (sur le mode autosomique récessif) de la peau et parfois des muqueuses, caractérisée par: - le développement, en général dès la naissance, de vésicules ou de bulles, avec ou sans traumatisme; - et son évolution rapidement fatale dans un intervalle habituel de trois mois" (40).

Elle rentre dans le cadre des génodermatoses. C'est une forme très rare, individualisée depuis une quarantaine d'années par Herlitz.

Aussi, ayant eu l'occasion de réunir trois cas dans la Clinique Médicale Infantile (service Pr. BENALLEGUE A.) en l'espace de quatre ans, nous les rapportons, après avoir tracé le cadre général des épidermolyses bulleuses congénitales (E.B.C.) et réalisé une étude synthétique d'après la littérature pour dégager les commentaires qu'elles suscitent.

.../...





1ère PARTIE : LES EPIDERMOLYSES BULLEUSES CONGÉNITALES.

- A) HISTORIQUE;
- B) CLASSIFICATIONS;
- C) ETUDE ANALYTIQUE:

E.B. Simple;

E.B. dystrophique dominante;

E.B. dystrophique polydysplasique.

2ème PARTIE : L'E.B.C. FORME LÉTHALE (MALADIE D'HERLITZ).

A partir de la Revue de la Littérature.

3ème PARTIE : NOS TROIS OBSERVATIONS.

- A) PRÉSENTATION DES TROIS MALADES;
- B) DISCUSSION.

4ème PARTIE : C O N C L U S I O N .

5ème PARTIE : B I B L I O G R A P H I E .



PREMIERE PARTIE : LES  $\mathbb{F}$  PIDERMOYSES  $\mathbb{F}$  ULLEUSES

( ( CONGÉNITALES.



--oOo-- LES EPIDERMOLYSES BULLEUSES CONGENITALES --oOo--  
+-----+

Véritables dystrophies cutanées, les épidermolyses bulleuses congénitales rentrent dans le cadre des génodermatoses. Elles doivent leur nom à Köbner (1886): on les définit comme étant des affections bulleuses rares, de caractère héréditaire apparaissant habituellement dès la naissance, et qui se manifestent par des bulles dont un des caractères particuliers est qu'elles peuvent apparaître spontanément ou surtout provoquées par le moindre traumatisme. (40). Aussi actuellement les auteurs Anglais et Américains préfèrent-ils parler de maladies "mécano-bulleuses", (mechano-bullous diseases) (106).

Cette définition qui a le mérite de situer la question sur le plan dermatologique ne doit pas nous faire ignorer que les épidermolyses bulleuses congénitales groupent des entités cliniques très différentes dont il est difficile de trancher les frontières. Nous les étudierons en envisageant successivement:

- l'historique;
- les classifications;
- et leur étude analytique.

(A) HISTORIQUE

L'histoire des épidermolyses bulleuses congénitales date de moins d'un siècle: en effet, les recherches ont commencé avec VON HEBRA - 1840 -, puis TILBURY FOX et GOLDSCHIEDER - 1879, qui décrivirent les premières observations de la forme simple (109). Mais, en fait, la première page de cette génodermatose est écrite en 1886 par KÖBNER qui, celui-ci, parle de véritables malformations et distingue: - l'épidermolyse bulleuse simple: pemphigus congénital de KÖBNER, et - l'épidermolyse dystrophique, dont les premières observations ont été rapportées en 1883 par WILCHKAM LOGG, BROCE (sous le nom de pemphigus traumatiques) et VIDAL (pemphigus successifs à kystes épidermiques) (46).

La multiplication des observations a permis la réalisation de travaux plus précis: COCKAYNE, 1933, et surtout TOURAINE, en France 1942 (109), qui a colligé près de 2000 observations, ont établi une classification basée

.../...



sur des critères cliniques et génétiques.

HERLITZ, en 1935 (56) a isolé une forme particulière de la maladie, remarquable pour sa gravité qu'il appelle dans son rapport initial: "pemphigus congénital non syphilitique". Depuis cette date, on la distingue des autres formes d'épidermolyse bulleuse congénitale. Cette maladie, d'individualisation récente, voit son histoire (non encore close), se décomposer en 4 grandes étapes plus ou moins intriquées:

Etape nosologique: un nom domine celui de TOURAINE qui dans sa classification considère la forme léthale comme étant une forme clinique de l'épidermolyse bulleuse congénitale polydysplasique.

Etape génétique: elle débute dès 1942. Elle est poursuivie ensuite par DAVIDSON 1965 (33) et enfin clôturée par CROSS en 1968 (29). Celui-ci, grâce à l'étude de 14 cas survenus dans un groupe communautaire, démontre de façon définitive le mode de transmission autosomique récessif de la maladie.

Etape anatomopathologique: elle débute avec les travaux de LEONI 1951 (73) sur la pathogénie de la formation des bulles au cours de l'épidermolyse bulleuse simple. Elle est poursuivie par les travaux de PEARSON 1962 (82), LAPIERRE (78), BELLONE 1965 (8) et enfin, ARWILL (3) 1968.

Etape thérapeutique: EISEN (42), LAZARUS (71), grâce à une étude histo-chimique au cours des épidermolyses bulleuses congénitales, démontrent l'existence d'un trouble du système collagène, collagénase. Ils annoncent ainsi l'étape thérapeutique qui s'ouvre avec les premiers cas rapportés par CHARLAS J. et LABOUREAU J.P. en 1971 (26).

## (B) CLASSIFICATION

Les épidermolyses bulleuses congénitales groupent des entités cliniques génétiques et anatomiques dont il est souvent difficile de trancher les frontières. En effet, aucune des classifications qui se sont succédées depuis 1886, n'a à ce jour donné complètement satisfaction.

.../...



Ainsi, si les anglais jusqu'aux travaux de PEARSON R.W. et LOWE, distinguaient deux grandes formes selon qu'on a affaire aux cliniciens (BUTTERWORTH) (40) qui subdivisent les épidermolyses bulleuses congénitales en forme simple, et forme dystrophique, ou bien aux généticiens (SIEMENS COCKAYNE), qui distinguent une forme récessive, et une forme dominante.

Par contre, les Français et les Allemands ont adopté la classification de TOURAINE (108), basée sur une confrontation des données cliniques et génétiques. Il distingue trois grandes formes:

- l'épidermolyse bulleuse simple dominante;
- l'épidermolyse bulleuse dystrophique dominante;
- l'épidermolyse bulleuse polydisplasique récessive.

Aujourd'hui, avec la multiplication des données de l'anatomopathologie, en particulier grâce au microscope électronique qui a permis de préciser le point de départ des lésions, des classifications récentes ont été proposées par PEARSON (82) LOWE (75) et dernièrement par PRIVAT M. et TEMIME (106). Ces derniers réalisent une classification en tenant compte:

- du niveau tissulaire précis où apparaissent les lésions. On oppose ainsi: les "épidermolyses" non cicatricielles, aux "dermolyses" cicatricielles;
- du mode de transmission, dominant ou récessif des affections;
- enfin, du caractère apparemment acquis de certaines formes cliniques.

Ainsi on a:

1°) Les épidermolyses bulleuses congénitales proprement dites, ou E.B.C. non cicatricielles de PEARSON:

- a) épidermolyse simple: hérédité dominante;
- b) maladie de COCKAYNE: épidermolyse bulleuse récidivante des mains et des pieds: hérédité dominante;
- c) épidermolyse bulleuse létalis: M. d'HERLITZ, hérédité récessive.

2°) "Dermolyses bulleuses congénitales": épidermolyses bulleuses congénitales cicatricielles de PEARSON.

- a) hérédité dominante: épidermolyse bulleuse hyperplasique;  
épidermolyse bulleuse albo-papuloïde de PASINI.

.../...



b) hérédité récessive: épidermolyse bulleuse polydysplasique;

formes cliniques: forme de MENDES DA COSTA - forme ulcéro-végétante -  
forme léthale de TOURAINE.

### 3°) "Dermolyses bulleuses non congénitales".

## (C) E T U D E      A N A L Y T I Q U E

Ayant tracé le grand cadre de épidermolyses bulleuses congénitales, il nous faut décrire les trois formes principales, c'est-à-dire:

- 1'épidermolyse simple;
- 1'épidermolyse dystrophique à hérédité dominante;
- 1'épidermolyse bulleuse dystrophique à hérédité récessive, avant de faire un chapitre particulier pour la forme léthale (maladie d'HERLITZ).

### EPIDERMOLYSE BULLEUSE SIMPLE:

(pemphigus héréditaire traumatique de KOEBNER).

C'est une génodermatose, dont la transmission se fait selon le mode autosomique dominant; 1'épidermolyse bulleuse simple est remarquable par:

- la formation de bulles au moindre traumatisme et qui disparaissent sans laisser de cicatrices;
- leur relative fréquence; en effet, c'est la variété la plus fréquente;
- et enfin, leur évolution bénigne.

### Hérédité:

La notion héréditaire est indiscutable. En effet, WOOGIE rapporte une observation où il a pu remonter jusqu'à la 8<sup>e</sup> génération. Puis TOURAINE A. (108) note sur les 536 cas colligés en 1941 que 436 sont familiaux. Il démontre le mode de transmission: il est autosomique dominant. En effet, sur 33 familles, il compte 269 descendants atteints et 209 indemnes, ce qui donne un rapport proche de 1'unité.

.../...



### Données étiologiques:

C'est la plus fréquente de toutes les épidermolyses bulleuses congénitales. Ainsi, en 1941, TOURAINE trouve sur les 1181 cas d'épidermolyse bulleuse congénitale colligés, 536 cas de forme simple, contre 338 et 307 cas d'épidermolyse bulleuse dystrophique et polydysplasique. Elle touche, malgré son caractère autosomique, plus d'hommes (59%) que de femmes.

### Etude Clinique:

Les premières manifestations apparaissent chez le nouveau-né ou le nourrisson, rarement après un an. Elles se résument à une éruption bulleuse. Celle-ci est remarquable par:

#### - les conditions d'apparition:

les bulles sont pratiquement toujours provoquées par des traumatismes parfois minimes surtout au niveau des régions exposées. Ce caractère post-traumatique des bulles constitue le trait essentiel de la maladie (106). L'intensité du traumatisme est variable. Cependant, il semble que ce n'est pas tant l'intensité du traumatisme qui compte mais surtout le caractère répété (LEONI) tel que le frottement. L'apparition des bulles est favorisée par certaines conditions, lumière, chaleur et transpiration. Ceci explique la recrudescence des bulles en période estivale (forme estivale de GOUGEROT et BLUMM) (40).

Leur délai d'apparition, après traumatisme, est variable, de quelques minutes à 24 heures.

#### - sa topographie:

les bulles touchent de façon élective les régions exposées, en particulier les paumes des mains et plantes des pieds, poignets (là où les frottements sont de mise). Les muqueuses sont plus rarement touchées (2%) essentiellement: la muqueuse buccale (succion);  
et la muqueuse génitale (rapports sexuels) (40).

#### - son aspect:

au début, l'affection se présente sous la forme d'une macule érythémateuse fugace qui se transforme au bout de quelques heures en petite bulle superficielle, de volume variable, uniloculaire le plus souvent, tendue, de contenu clair mais quelquefois hémorragique, non douloureuse, vite rompue.

.../...



La surinfection est rare: en effet, après rupture, les bulles disparaissent en quelques jours sans laisser de cicatrices. Le signe de NIKOLSKY est négatif. A côté de cette éruption, l'examen est normal. En effet, le reste de la peau est normal et il n'y a pas de troubles de phanères.

#### Evolution :

L'évolution est bénigne. On a des rémissions spontanées avec des poussées favorisées par certaines conditions: saisonnières (été), ou physiologiques (puberté). Cependant, le développement intellectuel et staturo-pondéral est normal, ainsi que la résistance aux infections.

#### Histopathologie:

Aujourd'hui avec l'apport de la microscopie électronique, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que le processus pathologique fondamental siège au niveau de la couche basale de l'épiderme (SCHNYDER - LEVER - PEARSON - SPARGO) (96 - 73 bis - 82).

Au microscope optique: PEARSON estime que les données suffisent à faire le diagnostic définitif. Ainsi, on note:

- au niveau de la peau apparemment saine:

l'épiderme apparaît légèrement aminci avec les étages cornéen et spinaleux normaux. Alors qu'au niveau de la couche basale on observe des cellules en dégénérescence vacuolaire.

- au niveau de la bulle:

on note le siège superficiel de la bulle qui se développe en clivant les assises du corps muqueux. Son toit est formé par la couche cornée alors que le plancher est représenté par la couche basale. LEON ajoute qu'au niveau du derme papillaire, on observe une altération des fibres élastiques qui sont fragmentées et réduites. Par contre, le derme profond est intact.

Au microscope électronique: les données ont été rapportées essentiellement par PEARSON R.W. (82), celui-ci note: "une cytolysse débutant dans la région péri-nucléaire des cellules basales s'étendant vers la périphérie. Le segment distal des cellules à la jonction dermo-épidermique serait habituellement intact au début de la vésiculation. Ainsi la vésiculo-bulle se formerait initialement au niveau des noyaux de la couche basale";

.../...



puis il y a désintégration du noyau et du segment distal cystoplasmique. La membrane basale est intacte, ce que note aussi LOWE en microscope optique grâce à la coloration au P.A.S. (75).

#### Etiopathogénie:

De nombreuses hypothèses ont été soulevées depuis les premiers travaux de GOLDSCHIEDER et KOEBNER qui retenaient comme primum movens la fragilité congénitale des éléments épithéliaux. Pour expliquer cette fragilité, de nombreuses hypothèses ont été émises; on citera:

- la théorie angioneurotonique de VALENTI et KATZ (40);
- la théorie de l'excessive hidrose des extrémités (GRUNFELD);
- la théorie du dysfonctionnement endocrinien (la surrénale pour LONGO , la thyroïde pour RAYMUS Guy...)

et plus près de nous:

- la théorie de la déficience du tissu élastique (LUGMAN et MOOK) (82);
- et surtout l'hypothèse avancée par PEARSON selon laquelle "le mécanisme de nécrose cellulaire est lié à l'activation d'un enzyme cytolitique à l'intérieur des cellules de l'épiderme sous l'influence d'un traumatisme".

#### Traitement:

Il n'existe pas de traitement curatif. On se limite à éviter ou à atténuer les traumatismes.

#### EPIDERMOLYSE BULLEUSE DYSTROPHIQUE DOMINANTE:

ou épidermolyse bulleuse hyperplasique de TOURAINE: dermolyse bulleuse congénitale dominante.

C'est une variété d'épidermolyse bulleuse congénitale, qui se caractérise par une transmission sur le mode autosomique dominant et par l'association de dystrophie de type hyperplasique. Elle a une fréquence réduite par rapport à l'épidermolyse bulleuse simple.

.../...



## H é r é d i t é :

En se référant au travail de TOURAINE A., on note que sur les 338 cas colligés en 1941, on trouve que 315 sont familiaux. C'est à dire que la notion de maladie héréditaire est indiscutable. La transmission se fait généralement sur le mode autosomique dominant, mais ici contrairement à ce qu'on observe dans l'épidermolyse bulleuse simple, le "pédigrée" est moins fourni. En effet, KUSKE a vu 3 cas en 3 générations, ESCARDO 6 cas en 2 générations. Ceci explique que certains parlent d'une dominance irrégulière: ainsi TOURAINE a retrouvé un conducteur dans 15 familles sur 63.

## Données étiologiques:

En fréquence, elle vient après l'épidermolyse bulleuse simple; en effet, sur 1181 cas colligés par TOURAINE A. , on dénombre 338 cas d'épidermolyse bulleuse dystrophique dominante. Ici aussi on retrouve une légère prédominance du sexe masculin (55%).

## Etude clinique:

Le début est variable: en effet, les premières bulles peuvent apparaître: - dès la naissance: 30%,  
- ou plus tardivement: 14% la première année, 25% entre 4 et 10 ans, 11% à la puberté ou même à l'âge adulte: ainsi, DUPERRAT (38), rapporte le cas d'un homme de 50 ans et BRUNSTING et MASSON (40) le cas d'une femme de 57 ans.

Quelque soit la date du début, on a un tableau clinique associant:

- bulles et séquelles cicatricielles;
- taches atrophiques;
- kystes épidermiques;
- et les signes d'hyperplasie.

- les bulles et leurs séquelles cicatricielles:

ces bulles sont remarquables par:

leur origine: plus souvent traumatique que spontanée;

leur siège: essentiellement au niveau des régions exposées (pieds et mains), mais le reste du corps n'est pas épargné, ainsi que les muqueuses qui sont ici plus souvent atteintes (20% des cas).

.../...



leur aspect: elles succèdent à une macule légère et transitoire. Elles soulèvent l'épiderme, tendues ou flaccides, de contenu clair ou parfois hémorragique. Elles s'accompagnent rarement de signes fonctionnels à type de prurit, ou de brûlures. Elles crèvent, se dessèchent, forment une croûte qui tombe. Puis l'épiderme se régénère et laisse place à une cicatrice surtout au niveau des régions exposées aux traumatismes (coude, genoux).

A côté de ces manifestations, on a:

- des taches atrophiques:

qui, associées aux cicatrices, constituent un des éléments particuliers de la maladie. On les observe au niveau du coude, des genoux, réalisant des plages de peau atrophique, plissée, rose ou violacée, en "pelure d'oignon". Elles ressemblent aux lésions cutanées observées au cours de la maladie d'EHLERS-DANLOS (106).

- des kystes épidermiques:

ils sont situés au voisinage des taches atrophiques; ils réalisent des grains de milium, blancs, et durs, situés préférentiellement au niveau de la face dorsale des doigts.

- les signes d'hyperplasie:

complètent le tableau et signent le diagnostic:

au niveau de la peau, on a: une hyperkeratose, plus ou moins étendue, réalisant des tableaux divers à type de durillons, témoins d'une kératose localisée; de kératodermie palmo-plantaire de type THOST-UNNA (40); ou au maximum une kératose généralisée réalisant un véritable état ichtyosique. Parfois à l'hyperkératose peuvent se substituer des zones d'hyperm pigmentation cutanée.

au niveau des muqueuses: essentiellement buccale ou trachéale; on peut noter des lésions de leucokératose. Enfin, les signes d'hyperplasie peuvent s'observer au niveau des phanères et des annexes, donnant des ongles épais, secs, cassants, une hyperpilosité, et une implantation anormale des dents.

Malgré le caractère définitif de ces lésions, une fois qu'elles sont apparues, il n'y a pas de retentissement sur l'état général et le développement.

.../...



### Formes cliniques:

Des formes cliniques peuvent se voir: on peut distinguer selon l'intensité des lésions de formes légères, et de formes sévères qui font la transition avec l'épidermolyse dystrophique polydysplasique. Mais en fait, il faut nous attarder sur un tableau particulier, celui de la forme albo-papuloïde de PASINI.

#### - Forme albo-papuloïde de PASINI (106)

Elle a été individualisée en 1928. Du point de vue de l'hérédité, TOURAINE A. admet qu'elle peut se transmettre en hérédité dominante ou récessive. En effet, sur les 31 cas, 19 ont été retrouvés dans 6 familles. Du point de vue clinique, elle est caractérisée par un début semblable à celui décrit dans la forme typique. Au moment de la puberté, à côté de l'éruption bulleuse apparaissent des taches blanc-ivoire ou rosées à peine saillantes ou planes, à surface lisse, souvent ponctuées d'orifices folliculaires dilatés ou déprimés de dimensions inégales et de consistance ferme, élastique. Ces taches existent préférentiellement au niveau du tronc et des épaules, elles sont indélébiles. Du point de vue histologique, les "élevures" correspondent à une hyperplasie du tissu conjonctif avec des altérations variables des fibres élastiques, soit augmentées, soit diminuées.

### H i s t o p a t h o l o g i e :

L'étude anatomopathologique a permis de classer cette épidermolyse bulleuse dystrophique dominante dans le cadre des "dermolyses bulleuses" car le plan de clivage est situé au-dessous de la membrane basale, c'est-à-dire dans le derme. Ainsi:

#### au microscope optique:

- une coupe cutanée au niveau d'une bulle montre que celle-ci se forme par un clivage dermo-épidermique; l'épiderme est soulevé dans son ensemble et forme le plafond de la bulle. MONTPELLIER et LACROIX trouvent un amincissement de l'épiderme, avec couche germinative et couche malpighienne normale dont les cellules ne présentent ni fonte ni état de spongieuse. Cet épiderme réalise le plafond de la bulle, le derme qui constitue le plancher de la bulle présente un oedème marqué avec des éléments migrateurs peu vasculaires. Quand la bulle est plus âgée, l'infiltration est plus considérable avec un véritable tissu de granulation.

.../...



- la cicatrisation s'effectue selon LACROIX, "à partir d'un nouveau clivage dans le dépôt fibrinoleucocytaire qu'a donné le contenu de la bulle. Les 2/3 supérieurs se dessèchent, se ratatinent et forment avec les débris de celui-ci un squame abondamment infiltré de polynucléaires et qui est éliminé. Par contre, la partie profonde de ce dépôt réunissant les couches superficielles du derme s'est complètement organisée et s'épidermise du bord vers le centre".

au microscope électronique:

On a précisé le niveau exact du plan de clivage: celui-ci apparaît immédiatement au-dessous de la membrane basale et paraît résulter des lésions des fibres collagènes de la partie superficielle du derme.

P a t h o g é n i e :

Elle n'est pas encore élucidée. Il y a de nombreuses hypothèses, mais il semble aujourd'hui que le primum movens est situé au niveau des lésions des fibres collagènes de la partie superficielle du derme.

Aujourd'hui, les divers auteurs défendent deux sortes d'hypothèses:

- soit une fragilité tissulaire constitutionnelle avec absence ou altération d'un élément indispensable à la cohésion du tissu, ce qui ferait entrer l'affection dans le cadre des troubles métaboliques par déficit enzymatique.
- soit la mise en jeu par le traumatisme d'une enzyme "lytique".

Ces deux théories ne s'excluent donc pas obligatoirement.

T r a i t e m e n t :

Ici aussi, il n'y a pas de traitement curatif. Il faut cependant mettre l'accent sur:

- les mesures de prévention: il faut éviter les vêtements étroits, chaussures serrées, chaleur excessive, les activités exposant aux traumatismes, et protéger les lésions cutanées par des pansements épais. Enfin, prendre des précautions au cours des interventions chirurgicales

.../...



- le traitement des surinfections: enfin, il nous faut rapporter les traitements à visée curative, qui sont décevants, que ce soit: la corticothérapie - la vitamine E - ou le lysozyme.

EPYDERMOLYSE BULLEUSE DYSTROPHIQUE RECESSIVE (EBDR): ou épidermolyse dystrophique polydysplasique de TOURAINE, ou Dermolyse bulleuse congénitale récessive de PRIVAT et TEMIME.

C'est la variété d'épidermolyse bulleuse congénitale de loin la plus grave, tant par la sévérité des lésions dermatologiques que par le retentissement sur l'état général. En effet, à côté des lésions cutanéo-muqueuses, il semble que les autres secteurs tissulaires ne soient pas épargnés. A cette gravité accrue, correspond une fréquence moindre.

#### H é r é d i t é :

L'hérédité se fait selon le mode autosomique récessif. Les cas sont retrouvés soit à l'intérieur de fratries. soit limités aux cousins germains (deux germains, mais pouvant atteindre 4 sur 7 germains (SCHOCH) ou 5 (DOFFOUANN) ); soit retrouvés en lignée collatérale: ainsi Touraine sur 85 familles, comptait 171 atteints et 362 normaux. Il remarquait un élément essentiel de la transmission en récessivité, c'est la grande fréquence de la consanguinité, qui est de 14 sur 23 dans les relevés de Cockayne.

#### Données étiologiques:

Comme on l'a déjà dit, c'est la forme la plus rare des épidermolyses bulleuses congénitales. En effet, si on se réfère au travail de Touraine sur le 1181 cas colligés:

- 536 cas rentrent dans la forme simple;
- 338 dans la forme dystrophique dominante, et seulement:
- 307 correspondent à la forme récessive.

Ici aussi, on retrouve une prédominance du sexe masculin.

.../...

... ..  
... ..  
... ..

... ..

... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..

## E t u d e   c l i n i q u e   :

L'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive réalise des tableaux cliniques variés, remarquablement riches. Elle débute dès la naissance dans 60% des cas, et plus rarement dans la première année (11%). Elle réunit des bulles et leurs séquelles cicatricielles, à des dystrophies de type hypoplasique le plus souvent.

- Les bulles et leurs séquelles cicatricielles: Ici, les bulles sont remarquables par:

leur apparition: aussi bien spontanée que provoquée, ce qui explique:

leur siège: non électif. Les bulles n'épargnent aucune région aussi bien au niveau des endroits exposés que protégés. En effet, elles apparaissent dans tous les territoires mais principalement sur les membrés et en particulier la paume des mains et la plante des pieds.

leur aspect: elles sont volumineuses, résultat d'un vaste décollement; flacides, à contenu soit clair ou hémorragique; vite rompues, elles laissent place à de vastes ulcérations ou érosions. Au niveau des zones de peau saine, le signe de Nikolsky est souvent positif.

leur évolution: ces ulcérations post-bulleuses peuvent persister longtemps, devenir bourgeonnantes, végétantes, voire quelquefois nécrotiques en particulier au niveau des mains et des pieds. La cicatrisation va se faire de façon dystrophique, laissant d'énormes cicatrices hypertrophiques et au niveau des extrémités, de véritables syndactylies cutanées des doigts ou des orteils qui sont enfermés et immobilisés dans une sorte de sac épidermique.

- Les dystrophies :

Elles sont nombreuses. On observe des plages atrophiques et des kystes épidermiques. Les atrophies: ... sont abondantes, en particulier au niveau des extrémités des doigts particulièrement, leur conférant un aspect sclérodermique, et au niveau des oreilles. Les kystes sont nombreux, surtout au niveau des doigts et des orteils.

- à côté de ces lésions, on peut trouver des zones d'hypeplasie cutanée, avec parfois hypopigmentation.

.../...



- Les lésions muqueuses:

Les muqueuses ne sont pas épargnées. On retrouve au niveau de la muqueuse buccale et au niveau de la langue, des lésions à type de bulles qui entravent l'alimentation et ont parfois des conséquences redoutables telles que des synéchies justiciables d'un traitement chirurgical.

Les autres muqueuses ne sont pas épargnées, en particulier les muqueuses génitales, respiratoires, digestive et surtout au niveau de l'oesophage où les cicatrices séquellaires entraînent des sténoses dont la cure n'est que chirurgicale.

- Les lésions des phanères:

Elles viennent compléter ce tableau: les ongles sont absents ou rudimentaires, et une alopecie peut se voir; au niveau des dents, on constate un retard d'apparition et une mauvaise implantation. A côté de ces manifestations dermatologiques, le reste du tableau est riche, marqué par des troubles du développement viscéral, avec hypotrophie ou retard staturo-pondéral; des troubles morphologiques, avec atteinte du squelette à type d'ostéoporose et au maximum des images d'amputation; des troubles hématologiques: une polyglobulie est observée parfois (léthale); des troubles endocriniens, à type d'insuffisance génitale thyroïdienne ou corticosurrénalienne. On peut en rapprocher la moindre résistance aux infections. Et enfin, on peut noter, des troubles neuro-psychiques, tels que débilité mentale, épilepsie, ou altérations de l'E.E.G. sans manifestations cliniques, qui ont fait dire à WATNIS-KISSEL et BENREY qu'il peut s'agir d'une véritable "Dysembryoplasie neuroectodermique".

P r o n o s t i c :

Le pronostic vital peut être largement compromis par des troubles que nous venons de citer; mais aussi par la surinfection des lésions cutanées. L'amylose engendrée par l'évolution chronique, et aussi la cancérisation fréquente des lésions cutanées à type d'épithéliomas spino-cellulaires, peuvent aussi émailler cette évolution.

.../...



## Formes cliniques :

On distingue:

- la forme ulcéro-végétante: qui traduit l'intensité du processus pathologique cutané;
- la forme maculeuse de MENDES DA COSTA: elle a été isolée par Mendès da Costa, qui a rapporté 13 cas dans une famille de 86 membres. Elle se transmet selon le mode récessif gonosomique. Elle associe des bulles peu nombreuses, des taches blanches anémiques avec ou sans atrophie, associées à des nappes cyanotiques, une hyperpigmentation diffuse et une atrichie , à des troubles somatiques tels que microcéphalie, et retard de croissance des extrémités.
- et la forme léthale: à laquelle nous avons réservé un chapitre spécial.

## Histopathologie :

Ici aussi, l'analyse a bénéficié de l'acquisition de la microscopie électronique.

En microscopie optique: il est difficile de se rendre compte du niveau exact de la séparation dermo-épidermique. Ainsi, si on se repère aux travaux de MONTPELLIER et LACROIX cités par DURAND, on note un épiderme normal, bien qu'aminci, avec un derme (plancher de la bulle) siégé d'un remaniement inflammatoire. Grâce aux récents travaux de Pearson et Schnyder, on note que la membrane basale (PAS (+) est désintégrée, avec cependant une partie qui reste accolée au toit de la bulle et qui adhère à son plancher (LEVER), ceci laissant un doute sur le point de départ de la lésion.

La microscopie électronique: va lever ce doute. En effet, l'altération tissulaire primitive se trouve au niveau de la partie la plus superficielle du derme, montrant un aspect de dégénérescence des fibres collagènes allant jusqu'à la nécrose aigue. Cet aspect a fait soulever l'hypothèse d'une attaque enzymatique. Dans ce cas, les altérations du tissu élastique seraient secondaires aux bulles.

.../...

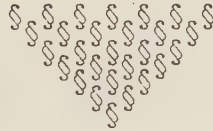


Pathogénie :

Ici, les données sont communes avec celles de la forme épidermolyse bulleuse dystrophique dominante.

Traitement :

Le traitement repose sur les mêmes principes que ceux énoncés dans l'épidermolyse bulleuse dystrophique dominante, cependant ici il faut mettre l'accent sur les progrès de la chirurgie dans la cure des dystrophies cutanées et muqueuses, en particulier, des sténoses oesophagiennes.





I I ème      F) F) F) T I E  
+++++

L'EPIDERMOLYSE BULLEUSE CONGENITALE    FORME LETHALE    :

//) A L A D I E      D '    //-/ E R L I T Z  
+++++



--oOo-- L'EPIDERMOLYSE BULLEUSE CONGENITALE FORME LETHALE --oOo--  
+|||||+  
+|||||+

§§ MALADIE D'HERLITZ §§

L'épidermolyse bulleuse congénitale forme léthale rentre dans le cadre des épidermolyses bulleuses congénitales dont nous venons de tracer les grandes lignes. Il nous semble utile de lui consacrer un chapitre particulier, pour nous permettre de placer nos trois observations dans un contexte explicatif et surtout pour souligner les particularités de cette affection. En effet, la maladie d'Herlitz est remarquable par:

- sa fréquence très basse, ce qui en fait une maladie assez exceptionnelle.

En 1935, date à laquelle elle a été individualisée, 16 cas (56) étaient retrouvés. Aujourd'hui, nous en sommes à 117 cas mondiaux dénombrés (en incluant nos 3 observations).

- la sévérité de son tableau clinique;
- son évolution fatale, dans un intervalle de **trois** mois le plus souvent.
- et enfin par les problèmes nosologiques, pathogéniques et thérapeutiques qu'elle soulève encore...

D O N N E E S     E T I O L O G I Q U E S     :

Cette forme est remarquable, comme on l'a déjà signalé, par sa fréquence basse, et aussi par la prédominance de l'atteinte du sexe féminin.

FREQUENCE:

Elle est remarquablement basse: en effet, en 1935, date à laquelle Herlitz (56) lui donna son individualité, on comptait 16 cas. Depuis cette date, des observations vinrent s'ajouter, mais ceci en nombre fort limité. En effet, 40 ans après la communication d'Herlitz, seulement 117 cas sont dénombrés à notre connaissance. Aux 106 cas réunis par Bergenholtz A. et Olsson O. en 1968, sont venus s'ajouter: une observation de Rovelta D.G. (1969) (92), une observation de Ferraire da Silva (1971) (48), une observation de Hongre J.F. (1973) (58), deux cas rapportés par Kumagai T. (1971) (68), trois cas traités par Charles (1971) (26), et les trois

.../...



observations réunies de 1970 à 1974 dans le service du Professeur A. BENALLEGUE et qui sont l'objet de notre thèse.

C'est dire que la maladie d'Herlitz est une maladie exceptionnelle. Ceci est valable aussi si on compare sa fréquence à celle des autres formes d'épidermolyse bulleuse congénitale. En effet, si on analyse deux chiffres relativement anciens, on note qu'en 1941, Touraine collige 1181 cas (108) d'épidermolyse bulleuse congénitale, date à laquelle à peine 22 cas de la forme léthale étaient individualisés (les 8 cas d'Herlitz, et 14 cas avant 1935, c'est à dire ceux de Mantner, Jeuny, Heinrichsbauer et Kuse (40) ). La fréquence de la forme léthale est donc de 2% des épidermolyses bulleuses congénitales. Cette fréquence basse au sein même des épidermolyses bulleuses congénitales est confirmée par une enquête faite au Danemark en 1956: Bülow trouve sur 143 cas d'épidermolyse bulleuse congénitale, 9 cas de forme léthale. Cependant, ces chiffres très bas peuvent s'expliquer en partie par le caractère rapidement léthal de la maladie, un certain nombre de malades n'arrivant pas à l'hôpital.

#### S E X E :

La maladie touche les deux sexes. Mais contrairement à la notion classique de la prédominance du sexe masculin (Durand Jean), en fait, on retrouve une légère prédominance du sexe féminin. En effet, dans l'étude de Bergenholtz A. et Olsson O. (11), sur les 106 cas colligés, 61 sont de sexe féminin; les 11 autres observations rapportées depuis 1968 ne modifient pas notablement le rapport. Cette donnée permet de faire une place à part de la forme léthale car dans toutes les autres formes d'épidermolyse bulleuse congénitale, la prédominance va au sexe masculin.

#### R E P A R T I T I O N G E O G R A P H I Q U E :

Elle est homogène dans le monde. En effet, aux premières observations venues d'Europe occidentale: Angleterre, Allemagne, Pays Scandinaves, se sont ajoutées des observations venues de Roumanie, (107), des Etats Unis, de l'Inde, (61) et du Japon (68). Ainsi, il ne semble pas exister d'influence régionale ou raciale.

.../...



## G E N E T I Q U E :

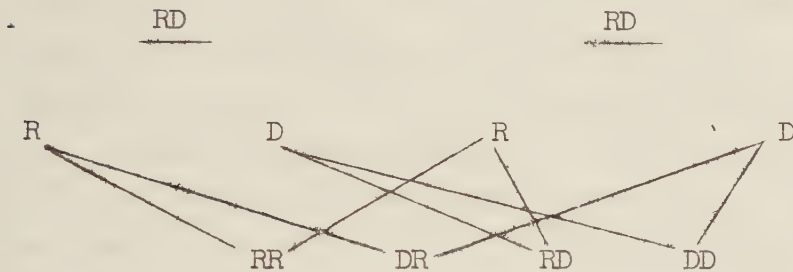
La forme léthale est une maladie congénitale à transmission autosomique récessive comme l'a déjà dit Touraine A. en 1941 (109). Ceci a été confirmé par l'étude très précise de Crossen en 1968 (29).

En effet, on y retrouve toutes les caractéristiques de la transmission autosomique récessive. La transmission se fait par l'intermédiaire de parents cliniquement normaux, mais qui sont porteurs du gène pathologique. Leurs descendants cliniquement malades sont au contraire homozygotes.

Ainsi, si on désigne par:

R : le gène récessif pathologique:

D : son allèlomorphe normal dominant; on aura:



1/4 d'enfants cliniquement malades homozygotes R.R.

3/4 d'enfants cliniquement normaux, mais génétiquement différents, puisque:

- 1/4 des enfants sont homozygotes normaux, et 1/2 sont hétérozygotes.

Bien que cliniquement normaux, ils sont impossibles à différencier des précédents, ils sont susceptibles de transmettre la maladie en cas d'union avec un hétérozygote. On retrouve la 3ème caractéristique de la transmission autosomique récessive, c'est la grande fréquence des mariages consanguins. En effet, c'est au cours de ces unions que les chances de rencontre de deux hétérozygotes sont très grandes. Ceci est une donnée formellement retrouvée par Bergenholtz (11) dans 11 cas, 11 mariages consanguins, et Roberts (89) dans 3 cas, 3 mariages consanguins.

Les données théoriques que nous venons d'exposer sont illustrées par la très belle observation de Leland et Hirschl (72). Elle concerne deux jumelles nées à 18 minutes d'intervalle; l'une et l'autre présentent à la naissance des surfaces de peau dénudée au niveau des doigts, des genoux et des chevilles. Malgré tous les soins, la mort survient au bout de 21 jours pour la cadette, et 44 jours pour l'aînée.

.../...



Or les parents cliniquement normaux, bien portants, ne présentent aucune atteinte cutanée. La mère âgée de 29 ans a eu d'un premier mariage une fille âgée de 8 ans, parfaitement saine. Le père âgé de 30 ans a eu aussi d'un premier mariage une fille âgée de 11 ans saine également. Pourtant un an avant la naissance des jumelles, un garçon leur était né, qui devait mourir 19 jours plus tard couvert de bulles. Cette observation remarquable permet donc de trouver:

- 1) l'aspect "stéréotype" des épidermolyses bulleuses léthales que l'on trouve identiques à elles-mêmes dans la plupart des observations et qui sont toujours récessives.
- 2) et les particularités de l'hérédité récessive. De toute évidence, les parents bien que cliniquement normaux sont en fait porteurs tous deux du gène pathologique DR; R désignant le gène anormal et D son allélomorphe normal. Leur union antérieure avec des individus normaux ne pouvait donner que des individus peut-être hétérozygotes, mais normaux.

Ainsi, la transmission sur le mode autosomique récessif retenu dès 1941 par Touraine, ne fait aucun doute surtout après l'étude faite en 1968 par Cross à partir de 79 cas de la littérature parmi lesquels 14 cas survenus en 29 ans dans un véritable "isolat" (secte religieuse Old Order Amish).

Cependant, il faut tenir compte de la possibilité d'une mutation spontanée portant sur l'oeuf, dont les raisons sont encore inconnues. C'est la seule explication à l'apparition d'un cas sporadique dans une famille jusque là épargnée (O. de Durand J. Cathala. Jovanic...)

Enfin, le pronostic redoutable de l'affection ne se manifeste pas seulement par une mortalité périnatale, mais aussi pré-natale: en effet, on retrouve une certaine fréquence d'avortements (donnée illustrée par l'observation de Mac Daniel). Ceci a pu faire admettre l'existence d'un facteur léthal chez les sujets homozygotes pour la tare (109).

#### C L I N I Q U E :

L'épidermolyse bulleuse congénitale forme récessive et léthale réalise un tableau clinique stéréotypé où domine l'atteinte bulleuse des téguments et des muqueuses. Ainsi, on verra successivement les lésions cutanées, muqueuses, puis celles des phanères.

.../...



## L'ATTEINTE BULLEUSE CUTANÉE:

Les bulles cutanées représentent l'élément essentiel du tableau clinique. Elles sont remarquables par:

- leur existence presque toujours dès la naissance: (Herlitz - Cross - Bernard). En effet, Bergenholtz (11) les retrouve d'emblée dans 79 cas sur 106. Cette présence dès la naissance rentre dans les 7 critères de diagnostic de l'affection définie par Herlitz (56): "l'enfant naît avec sa dermatose; l'affection est donc congénitale à proprement parler".

Cependant, il arrive que l'apparition des bulles soit retardée comme dans l'observation de Fattah A.A. (46). Mais ce délai excède rarement trois jours. Roberts (89) rapporte un cas typique où les premières bulles apparurent le 5ème jour de la vie extra-utérine.

- leur mode d'apparition: spontanée, mais le plus léger attouchement provoque une "désintégration de l'épiderme" (Roberts - Rohmer (90) Chaptal (25) ). Le signe de Nikolsky est fréquemment retrouvé; il est d'ailleurs intéressant de noter qu'il s'agit en réalité d'un faux signe de Nikolsky car l'épreuve du frottement ne provoque pas un dédoublement épidermique mais un décollement épidermique entier (25).

- leur topographie: bien que les bulles soient généralisées à tout le corps, il semble que certaines régions sont électivement atteintes, comme les jambes (Temime), le cuir chevelu (Hongre), la face, la région fessière. A côté de ces régions, d'autres par contre semblent présenter un certain degré de résistance telles que paumes des mains et plantes des pieds (Privat; Temime) (106). Mais en fait, aucune région n'est épargnée.

- leur aspect et évolution: on a des bulles de dimensions variables, allant de quelques millimètres, à plusieurs centimètres; bombant en avant, laissant le derme à nu (Bernard) (12), de contenu variable, clair, citrin ou plus souvent hémorragique (Fattah) (46) Herlitz). Le contenu analysé par certains auteurs (Mikac) (80) présente une composition différente de celle du plasma essentiellement par un taux de lipides totaux et de cholestérol nettement plus bas; ceci a fait suggérer l'hypothèse d'un trouble du métabolisme des graisses. Ces bulles crèvent rapidement laissant de larges érosions où le derme est à nu.

.../...



Elles n'ont la plupart du temps aucune tendance à la cicatrisation sauf exception (Cross. Alors que les bulles crèvent, d'autres continuent d'apparaître en zone de peau saine (Chaptal). A côté de l'atteinte des téguments on a celle des muqueuses et des phanères.

#### L'ATTEINTE DES MUQUEUSES:

Elle est dominée par celle de la muqueuse buccale, qui fait partie intégrante du tableau. Bergenholtz et Olsson la retrouvent dans 74 cas sur 106, c'est à dire dans presque 3/4 des cas. Elle réalise une véritable stomatite bulleuse (Chaptal) (25) aux conséquences redoutables, car la multiplication rapide des bulles, leur ulcération, entravent l'alimentation du nourrisson, et grèvent ainsi le pronostic. Les autres muqueuses ne sont pas épargnées. Ainsi, l'atteinte des muqueuses des voies digestives peut se voir non seulement au niveau de la cavité buccale, mais aussi au niveau de la muqueuse oesophagienne. De cette atteinte témoigne non pas tant la dysphagie que surtout la boulimie qu'elle engendre comme dans l'observation de Jank (62). En dehors de l'atteinte oesophagienne, on peut observer des lésions au niveau des voies biliaires et pancréatiques observés par Maddison (77). Un cas particulier, qui est peut-être une coïncidence, mérite d'être rapporté. C'est celui de Hongre, dont la malade a présenté au cours de l'évolution un tableau d'occlusion intestinale opérée avec mise en évidence d'une sténose duodénale. Les muqueuses des voies respiratoires sont aussi souvent touchées. On observe des lésions comparables à celles décrites au niveau des téguments. Elles peuvent intéresser: le larynx, engendrant un stridor laryngé, (Blattner) (15), la trachée et les bronches, entraînant des sténoses des voies respiratoires, ce qui explique en particulier la fréquence des bronchopneumopathies.

#### E V O L U T I O N :

Ainsi tracé, le tableau clinique permet de comprendre la sévérité de cette affection dont le caractère léthal est constant. Cependant si dans les premières observations rapportées par Herlitz le décès survient dans un intervalle de trois mois, aujourd'hui on rapporte des survies plus longues. L'évolution relativement rapide peut être émaillée par des complications:

.../...



- soit à type de surinfection cutanée, qui est presque toujours présente. En effet, les zones de délabrement cutané sont souvent le siège d'un pullulement microbien, avec nette prédominance du staphylocoque doré (Roberts. Durand), du pyocyanique et de *proteus mirabilis* (Roberts).

Les surinfections ne sont pas seulement cutanées. En effet, les infections broncho-pulmonaires sont très fréquentes, favorisées probablement par les lésions bulleuses des muqueuses (Rohmer). En outre dans l'observation de Cox, ce dernier trouve à l'autopsie une embolie pulmonaire.

- soit à type de septicémies qui sont souvent rencontrées aussi. Elles représentent un mode de décès très fréquent. L'évolution se complique aussi de troubles neurologiques essentiellement des convulsions comme dans les observations de Cross ou Hongre. Chez le malade de ce dernier, l'injection de calcium arrêta les convulsions.

A côté de ces troubles, on doit noter l'état d'hypoprotidémie de ces malades dont l'aspect rappelle celui des grands brûlés. Lorsqu'une électrophorese des protides sanguins est réalisée comme dans les observations de Roberts (malade n°2), on trouve un taux de protides totaux à 58g%, avec albumine à 16,69 g, globuline 41,4 g dont 9,2 g de gammaglobuline. Chez le malade n°3, le déficit est plus marqué: le prélèvement a été effectué post-mortem. Il donne: albumine, 3,1 g%, et globuline 33g%, dont 5,9% de gammaglobuline".

L'évolution se fait le plus souvent vers la mort dans un délai de trois mois à partir de la naissance par suite de surinfection, dénutrition ou sans raison apparente comme l'écrit Touraine: "il s'agit d'une véritable inaptitude à la vie". Pour Durand, l'évolution se fait très progressivement et très régulièrement vers la "mort". Cependant certains auteurs rapportent depuis quelques années des cas de survie plus longue. Ainsi Fattah a rapporté une survie sans traitement à domicile jusqu'à l'âge de 9 mois d'une forme typique de la maladie d'Herlitz. Cross retrouve une survie à 9 mois et 14 mois. Keller rapporte en janvier 1968 le cas d'une forme typique de la maladie encore vivante à 2 ans et demi et plus récemment Kumagai T., en 1970, décrit deux cas de la maladie d'Herlitz dont l'un était mort à l'âge de 6 mois, et l'autre avait survécu jusqu'à l'âge de 7 ans et demi. En fait, ces cas restent rares et en général, la mort survient le plus souvent dans un délai de trois mois.

.../...



## H I S T O P A T H O L O G I E :

L'étude histopathologique a bénéficié de l'acquisition de la microscopie électronique et des techniques de mise en évidence de la membrane basale. Ainsi on a pu individualiser le point de départ de la formation des bulles, qui se situe au niveau de la couche germinative de l'épiderme.

Au point de vue macroscopique, le nouveau-né a l'aspect d'un grand brûlé avec de vastes aires de zones ulcérées au niveau de la peau et des muqueuses.

### LES DONNEES DE LA MICROSCOPIE OPTIQUE:

De nombreuses études ont été pratiquées qui concourent à reconnaître (Pearson) que la séparation, le clivage dermo-épidermique se fait au-dessus de la membrane basale. En effet, on observe:

- au niveau de la peau érodée: (Cox) des images peu nettes car l'épiderme a presque complètement disparu ou est réduit à une ou deux assises recouvertes de dépôts de fibrine infiltrée de nombreux polynucléaires. La partie superficielle du derme présente un oedème interstitiel très important avec prolifération d'histiocytes jeunes. Là où le derme est recouvert d'un épiderme aminci naissent des formations bulleuses entre le derme et l'épiderme.

- au niveau de la peau apparemment normale, l'épiderme est aminci avec papilles aplaties, et discret oedème intercellulaire. Il existe une séparation franche dermo-épidermique (Pearson - Spargo - Lever) avec une membrane basale PAS positif, accolée au derme. La bulle apparaît bien limitée dans ses limites supérieure et inférieure. En effet le plafond de la bulle apparaît constitué par la couche des cellules basales comme l'a suggéré Roberts. Ces cellules apparaissent pâles, contenant peu de cytoplasme, avec de gros noyaux qui prennent parfois un aspect vacuolaire. Le plancher de la bulle est représenté par le derme dont la partie superficielle apparaît oedématisée avec de nombreuses cellules réticulaires et une diminution des fibres élastiques.

- à l'intérieur de la bulle: on retrouve selon les cas soit beaucoup de sérosité dont l'analyse (Mikac 80) met en évidence une composition analogue à celle du plasma, sauf dans le taux des graisses et du cholestérol qui est effondré. Ceci a fait suggérer l'hypothèse d'un trouble du métabolisme des graisses; soit à côté de la sérosité, on trouve quelques filaments de fibrine et des éléments cellulaires (polynucléaires...) .../...



Les données de la microscopie optique, si elles permettent la description précise des lésions, ne font que suggérer le point de départ de l'affection dont l'affirmation repose sur:

#### LES DONNEES DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE:

Ces dernières années, les travaux se multiplient après l'étude de Pearson; (Lapière, Bellone et plus récemment 1968 Arvill et Bergenholtz 4). Ces travaux confirment, précisent et affirment les données de la microscopie optique. Ainsi dès 1961, Pearson à propos d'un cas de maladie d'Herlitz a noté que le derme ne participe pas à la formation de la bulle et que celle-ci se forme au niveau de l'espace entre le derme et la membrane basale. En 1965 Lapière reprend le problème et confirme que le derme ne participe pas à la formation des bulles mais note, lui, que le point de départ se trouve au niveau des cellules de la couche basale. Cependant le travail le plus complet est réalisé par Bellone à propos de deux cas d'épidermolyse bulleuse congénitale forme léthale. Ses données sont confirmées par Arvill en 1968. Il trouve : - en peau saine, que le derme apparaît normal. La membrane basale paraît un peu "floue" du côté dermique mais sans altération évidente (en particulier du côté de l'intermembrane space). Au niveau de l'épiderme, la modification plus intéressante porte sur les tonofilaments qui perdent leur individualité. - Au niveau de la zone de clivage, se retrouvent les phénomènes les plus caractéristiques. Ainsi on observe que la membrane basale est floue, avec élargissement de l'espace dermo-épidermique, et que les cellules de la couche basale apparaissent être intéressées par un processus de dissolution graduelle du cytoplasme, alors que les noyaux sont intacts, entourés d'une zone opaque (résidu de la dissolution des tonofilaments et mitochondries). - La bulle, présente un toit constitué par la couche cornée et malpighienne où les faisceaux de tonofilaments et les desmosomes sont peut modifiés avec absence des phénomènes de vacuolisation. Le plancher de la bulle est pratiquement constitué par la partie dermique de la membrane basale bien conservée. On peut dire ainsi avec Bellone (8) que le processus de formation de l'épidermolyse bulleuse congénitale forme léthale est caractérisé par un processus de dissolution qui intéresse d'abord les cellules de la couche germinative et ensuite celle des couches plus profondes du corps muqueux.

.../...



## D I A G N O S T I C :

### I) DIAGNOSTIC POSITIF:

Comme l'a dit Eliacher (43 bis), reconnaître une épidermolyse bulleuse congénitale est aisé: il suffit d'y penser. En effet, l'existence des bulles dès la naissance, leur apparition au moindre traumatisme, et l'existence de lésions de même ordre chez les ascendants ou collatéraux, sont autant d'éléments en faveur d'une épidermolyse bulleuse congénitale. A l'intérieur du cadre des épidermolyses bulleuses congénitales, certains éléments définis par Herlitz en 1935 et repris par Calnan en 1954 (46) permettent de poser le diagnostic d'épidermolyse bulleuse congénitale forme léthale. Ces caractères sont au nombre de 7:

- 1) Bulles existantes dès la naissance ou apparaissant tout de suite après l'accouchement.
- 2) la mortalité extrêmement élevée, et le plus souvent dans un délai de **trois** mois.
- 3) les bulles sont d'apparition le plus souvent spontanée, mais le signe de Nikolsky peut être positif.
- 4) les bulles sont sub-épidermiques ou muqueuses, de contenu souvent hémorragique, avec ulcération sans tendance à la cicatrisation.
- 5) il existe de sévères lésions autour des doigts avec périonyxis fréquents.
- 6) les lésions dystrophiques des ongles et des muqueuses sont fréquentes.
- 7) la transmission est autosomique récessive.

C'est à partir du diagnostic d'épidermolyse bulleuse congénitale que l'on doit arriver au diagnostic de la forme léthale en se référant à cette grille constituée par ces 7 éléments.

### II) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

Si reconnaître une épidermolyse bulleuse congénitale est aisé, même dans sa forme léthale, il importe d'éliminer les dermatoses bulleuses acquises, particulières à la période **néo**-natale, et discuter les autres dermatoses bulleuses congénitales.

Les dermatoses bulleuses acquises: doivent être évoquées, car leur pronostic a été sensiblement amélioré par l'antibiothérapie. On évoque essentiellement:

- le pemphigus syphilitique (16) , qui semble devenu plus rare, mais auquel on doit toujours penser. .../...



Ce diagnostic est éliminé sur l'histoire clinique: existence généralement d'un intervalle libre; lésions à type de bulles et macules-papules de localisation palmo-plantaire; existence des autres stigmates de la siphylis congénitale: hépatosplénomégalie, et signes osseux. Il est éliminé formellement par la mise en évidence du tréponème au niveau des bulles et d'une sérologie syphilitique positive mère, père et nouveau-né.

- les bullozes infectieuses du nouveau-né: en particulier,  
- l'impetigo bulleux et pemphigus épidémique peuvent parfois être discutés en raison de leur aspect bulleux, mais les antécédents d'infection chez la mère, la notion d'un syndrome infectieux, l'existence d'un intervalle libre, la notion de contagiosité et d'épidémie, qui font du pemphigus épidémique la hantise des maternités, et enfin la mise en évidence du germe en cause (staphylocoque doré le plus souvent), ainsi que l'amélioration du pronostic sous antibiothérapie, sont autant d'éléments contre le diagnostic d'épidermolyse bulleuse congénitale.

- la maladie de Ritter ou dermatite: exfoliatrice des nouveaux-nés  
(16) (74): c'est une affection rare, apparaissant généralement vers un mois chez un nouveau-né au sein en excellente santé apparente. Le début clinique est marqué par des lésions bulleuses péribucales qui vont se généraliser très rapidement pour aboutir à un tableau d'erythrodermie grave avec desquamation intense, le tout évoluant dans un contexte infectieux. Son pronostic est grave bien que les antibiotiques semblent l'avoir amélioré. Ce dernier point apporte des arguments pour les tenants de la théorie bactérienne de la maladie de Ritter.

Enfin, nous citerons pour mémoire:

- la forme pyloténulaire de l'érysipele (74);
- la forme pemphigoïde de l'herpos;
- et le traumatisme par brûlures méconnu ou inavoué.

.../...



Ayant éliminé les dermatoses bulleuses acquises, il faut évoquer:

### Les dermatoses bulleuses congénitales (38)

On pourra discuter dans ce groupe:

-la porphyrie congénitale: ou maladie de Günther; il s'agit d'une erreur innée du métabolisme, qui touche principalement le sexe masculin. Elle est caractérisée par l'association d'une éruption bulleuse remarquable par sa localisation aux parties découvertes, sa photosensibilisation et son syndrome humoral; excrétion d'uroporphyrines I et III dans les urines qui sont rouges et fluorescentes à la lumière de Wood; enfin, son évolution par poussées à caractère saisonnier en général, mais les formes graves existent.

- l'incontinentia pigmenti: décrite par Bloch puis complétée par . C'est une affection héréditaire dominante partiellement liée au sexe, qui évolue en trois stades: vésicules et bulles néo-natales, puis lésions verruqueuses et enfin taches pigmentées en éclaboussures. A côté de ces lésions cutanées, il existe des anomalies dentaires, du squelette et des yeux.

- et les formes bulleuses de l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale (27) : l'érythrodermie ichtyosiforme est une dystrophie cutanée non exceptionnelle qui se manifeste rarement par la forme bulleuse. C'est un diagnostic difficile car les premières manifestations existent dès la naissance, avec généralisation des lésions qui touchent les plis articulaires de la paume des mains et de la plante des pieds. Ces localisations la distinguent de l'ichtyose. Cependant, la transmission se fait selon le mode autosomique dominant, et les données de l'histologie permettent généralement d'éliminer le diagnostic en trouvant une hyperkeratose très marquée, avec hypertrophie du corps muqueux, des papilles dermiques, des glandes sudoripares et sébacées.

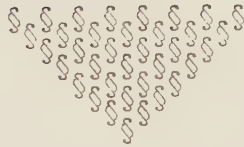
Enfin, il faut éliminer d'autres dermatoses bulleuses congénitales d'apparition généralement plus retardée: pemphigus bénin familial (Hailey-hailey) - acrodermatitis enteropathica. Celle-ci est une affection grave (74) souvent fatale, survenant après la 3ème semaine. Elle associe une dermatose vésiculo-bulleuse ou pustulo-croûteuse affectant préférentiellement les extrémités distales et les orifices;

.../...



une inflammation des muqueuses, souvent au niveau des mêmes orifices (stomatite, conjonctivite), atteinte sévère de certaines phanères (dystrophie des ongles, et surtout, signe majeur, alopécie totale), et enfin, un syndrome intestinal caractérisé par une diarrhée chronique.

Après avoir éliminé les dermatoses bulleuses acquises et les dermatoses bulleuses congénitales, on arrive donc à retenir celui d'épidermolyse bulleuse congénitale, au sein duquel il faudra discuter les différentes formes avant de retenir le diagnostic de la maladie d'Herlitz. Ainsi on discutera ces différentes formes en se référant à un tableau inspiré par Cross (29).





TABEAU DIFFERENTIEL DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES CONGENITALES

| Mode d'hérédité          | Formes cliniques                               | Symptomes et évolution                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| autosomique<br>dominant  | E.B. simple                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>. début 1-2 ans</li> <li>. bulles provoquées par les mouvements brusques, les traumatismes</li> <li>. guérison sans cicatrice</li> </ul>                                                                                                                                                       |
|                          | E.B. simple<br>localisée aux<br>mains et pieds | <ul style="list-style-type: none"> <li>. début dans les 2 premières décennies</li> <li>. bulles au niveau des pieds surtout et les mains</li> <li>. guérison sans cicatrice</li> </ul>                                                                                                                                                |
|                          | E.B. dystrophique                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>. début à la naissance ou durant la première enfance;</li> <li>. bulles également provoquées, surtout des extrémités avec atteinte des muqueuses;</li> <li>. atteinte dystrophique des ongles;</li> <li>. existence de kystes épidermiques;</li> <li>. guérison sans cicatrice.</li> </ul>     |
| autosomique<br>récessive | E.B. dystrophique<br>polydysplasique           | <ul style="list-style-type: none"> <li>. début à la naissance</li> <li>. bulles subépidermiques hémorragiques</li> <li>. atteinte des muqueuses</li> <li>. signes de pigmentation</li> <li>. dystrophie des ongles, atrophie des dents</li> <li>. retard staturo-pondéral, et psychomoteur</li> <li>. évolution chronique.</li> </ul> |
|                          | Maladie<br>d'Herlitz                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>. début dès la naissance</li> <li>. bulles sub-épidermiques</li> <li>. atteinte des ongles, des muqueuses digestives et respiratoires</li> <li>. absence de pigmentation</li> <li>. décès en général entre 1 et 3 mois.</li> </ul>                                                             |



# ERUPTIONS BULLEUSES DU NOUVEAU - NE

- N 2 (LEWIS)

| L'affection                     | étiologie                      | Caractères des lésions                                     | topographie                                      | ingueneuses atteintes | évolution           | réponses aux médicaments                |
|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------------------|
| Epidermolypse B. congénitale    | congénitale                    | base normale inflammée souvent clair, parfois hémorragique | apparition après traumatisme                     | Oui                   | chronique ou fatale | "aucune"                                |
| Impetigo bulleux                | staphylocoque                  | bulles, claires, troubles ou purulentes                    | généralisée + plis de flexion                    | possible              | bonne ?             | "antibiotique"                          |
| dermatite ex-foliatrice         | ?                              | vésicules + bulles + lésions                               |                                                  | parfois               | variable            | "antibiotiques"                         |
| Syphilis congénitale            | treponema parillidum           | bulles et macule-papules                                   | palmo-plantaire                                  | Oui                   | bonne ?             | Pénicilline corticoïdes                 |
| porphyrie congénitale           | erreur innée du métabolisme    | peau photosensible syndrome bulleux urines rouges          | régions exposées à la lumière                    | Non                   | chronique           | aucune                                  |
| Kaposi varicelli-forme éruption | virus                          | vésicule pustule                                           | régions exposées                                 | Non                   | peut être fatale    | antibiotiques si surinfection           |
| Erysipèle bulleux               | famillial                      | vésicule + bulles                                          | partout                                          | Non                   | benigne chronique   | possible aux sulfamides + antibiotiques |
| acrodermatitis enteropathica    | forme héréditaire intestinale. | éruption polymorphe                                        | peri-orificielle autour des yeux - pieds - mains | Oui                   | peut être fatale    | diiodoguline                            |



## P A T H O G E N I E :

La pathogénie exacte n'est pas encore connue avec certitude. En effet, avant de classer les épidermolyses bulleuses congénitales dans le cadre des génodermatoses, de nombreuses hypothèses ont été formulées. Nous ne ferons que citer les premières hypothèses émises avant de nous attarder sur les tendances actuelles. En effet, on a discuté de la possibilité d'un dysfonctionnement endocrinien, à partir de certaines observations telles que celle de Jambon, Massari (40), où une jeune fille de 24 ans atteinte d'une épidermolyse bulleuse congénitale polydysplasique voyait ses lésions subir une poussée paroxystique au cours de la menstruation. Le traitement à base de vitamine E, oestrogènes et progestérone eut une action remarquable. D'autres auteurs ont vu des épidermolyses bulleuses congénitales essentiellement de la forme simple, guérir à la puberté. En fait, ces données ne font que confirmer l'influence des facteurs hormonaux sur le déclenchement des poussées, sans pour autant que ces derniers représentent le primum movens.

A côté de cette hypothèse endocrinienne, certains auteurs évoquent (Eliacher) (43 bis) celle d'une origine toxique. En effet, Eliacher soulève l'hypothèse d'une mystérieuse substance circulante agissant comme toxique ou par photo-sensibilisation afin d'expliquer la diminution du tissu élastique.

## LA THEORIE DE L'ANGIONEUROSE :

En fait, il faut s'arrêter (73) plus longuement sur la théorie de l'angioneurose: elle a été établie sur des données expérimentales et plus particulièrement celle de Léoni en 1951. Ce dernier à partir de deux épidermolyses bulleuses simples soulève l'hypothèse que la formation de la bulle est en rapport avec un état irritatif des capillaires et des centres nerveux commandant la régulation des nerfs vaso-moteurs, avec prépondérance des modifications des propriétés des capillaires. Il parle alors d'angioneurose. Cette hypothèse, pour autant séduisante qu'elle soit, n'expose pas les facteurs possibles responsables de cette anormale excitabilité capillaire. C'est à partir de données histologiques et histo-chimiques que les recherches actuelles sont basées. .../...



### HYPOTHESES ACTUELLES:

En effet, toute une série d'observations font converger l'intérêt et focaliser le problème autour du complexe anatomo-physiologique représenté par la membrane basale. Cette dernière serait constituée par la substance interstitielle du derme modifiée par une interaction épithélio-conjonctive (12).

Cette membrane basale en plus de fournir une protection élastique de type mécanique à l'adhérence dermo-épidermique, permet par la variation du degré de polymérisation des mucopolysaccharides qui la composent une régulation du passage dans les deux sens de l'eau, des électrolytes des protéines.

Il est donc possible d'imaginer dans l'épidermolyse bulleuse une altération de cette membrane d'ordre chimique ou enzymatique, expliquant à la fois le décollement (trouble mécanique) et les dysplasies par troubles des métabolismes cellulaires. Ainsi, l'épidermolyse bulleuse congénitale viendrait s'intégrer dans le vaste groupe chaque jour grandissant des maladies par erreurs héréditaires du métabolisme (Bernard) (12). La théorie du déséquilibre acide hyaluronique-hyaluronidases, a été émise après les travaux de Musumeci,

En faveur d'une telle hypothèse semble concourir la mise en évidence d'un déséquilibre au niveau du derme du système acide hyaluronique - hyaluronidase - hoparine dans le sens d'une exaltation de l'activité de l'hyaluronidase (Musumeci) (84) dont l'action dépolymérisante sur les constituants de la substance fondamentale est connue. Cependant la majorité des drogues anti-hyaluronidase se montre inefficace au cours du traitement et de la prévention des bulles. C'est pourquoi les tenants de la théorie d'une dysplasie congénitale systématisée du tissu élastique rétorquent que le primum movens est l'atteinte du tissu élastique avec secondairement union défectueuse de l'épiderme, et du derme. En faveur de cette hypothèse, concourent deux constatations: 1) Eisen (43) en 1969, met en évidence, en réalisant une étude histochimique au cours des épidermolyses bulleuses congénitales, pemphigus vulgaire, pemphigus bulleux et sur peau normale, que l'activité des élastases est 6 fois plus élevée chez les sujets atteints d'épidermolyse bulleuse congénitale que chez les autres sujets. Ainsi il semble qu'au cours des épidermolyses bulleuses congénitales, l'épiderme est

.../...



capable de produire des collagénases et ainsi produire les lésions observées. 2) le deuxième est d'ordre thérapeutique. En 1971, Charlas J. (26), partant de l'existence d'une hyperactivité élastique, met en route au cours de trois observations de la forme léthale un traitement qui fait appel à des inhibiteurs des enzymes protéolytiques (Zymofren) avec 2 résultats satisfaisants sur 3.

Ainsi, il apparaît que la pathologie n'est pas encore éclairée et elle reste actuellement limitée aux 2 hypothèses suivantes:

- soit maladies congénitale secondaire à une erreur du métabolisme;
- soit attaque enzymatique;

Ces deux hypothèses ne s'excluent pas obligatoirement.

#### N O S O L O G I E :

Si c'est Koëbner en 1886 qui le premier parle d'épidermolyse bulleuse congénitale, en fait les premiers efforts de classification cohérente ont été réalisés par Siemens en 1921, Cockayne en 1933 et surtout Touraine. Ce dernier a eu le mérite d'avoir réuni 1181 observations à partir desquelles il propose une classification basée sur les données cliniques et génétiques. Il distingue trois formes:

- l'épidermolyse bulleuse simple;
- l'épidermolyse bulleuse dystrophique dominante;
- l'épidermolyse bulleuse polydysplasique récessive

et considère que l'épidermolyse bulleuse congénitale forme léthale est une variante phénotypique de l'épidermolyse bulleuse congénitale polydysplasique (Blattner); il émet l'idée que certaines familles paraissent particulièrement exposées et qu'il existe un facteur léthal.

Cette opinion est partagée par de nombreux auteurs comme Lowe (75) qui, à partir de données histologiques et histochimiques arrive à la conclusion que les modifications observées au cours de la forme léthale sont superposables à celles vues au cours de l'épidermolyse bulleuse polydysplasique: en effet, sur 4 cas d'épidermolyse bulleuse forme léthale 3 présentent des aspects typiques d'épidermolyse bulleuse polydysplasique récessive.

, .../...



Blattner (15), en 1968, partage cet avis, et considère la maladie d'Herlitz comme une variante phénotypique sévère de l'épidermolyse bulleuse polydysplasique. Par contre, d'autres auteurs considèrent la forme léthale des épidermolyses bulleuses congénitales comme une forme ayant une place à part. Ainsi Herlitz et Silver (100) distinguent:

- l'épidermolyse bulleuse simple;
- l'épidermolyse bulleuse dystrophique dominante;
- l'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive (polydysplasique);
- l'épidermolyse bulleuse léthale type Herlitz.

Pearson (83) est aussi de cet avis car le point de départ de l'affection n'est pas identique au cours de l'épidermolyse bulleuse léthale: atteinte des cellules de la couche basale dans cette affection, alors que pour l'épidermolyse bulleuse polydysplasique les lésions partent de la partie superficielle du derme. Klunker (66) en 1963 dans un article réservé à la place nosologique de l'épidermolyse bulleuse forme léthale, conclut aussi à une conception uniciste de l'affection.

Cependant jusqu'à ce jour, la place nosologique de la maladie d'Herlitz n'est pas encore définie de façon précise; ceci se traduit dans la dernière classification en date des épidermolyses bulleuses congénitales où Privat et Temime (106) distinguent: - la maladie d'Herlitz d'une forme léthale de l'épidermolyse bulleuse polydysplasique de Touraine.

#### T R A I T E M E N T :

Depuis leur individualisation, les épidermolyses bulleuses congénitales ont vu de nombreux traitements proposés et appliqués. Mais il s'agissait jusqu'à ces dernières années d'essais compliqués. En effet, l'étude des observations et l'évolution fatale de la maladie d'Herlitz nous montrent l'impuissance et l'imperfection des moyens thérapeutiques dont nous disposons. Pour aborder ce chapitre, nous allons exposer les moyens thérapeutiques, pour ensuite essayer de tracer une conduite pratique.

.../...



## MOYENS THERAPEUTIQUES:

Traitement local: le traitement local occupe une place de choix: car les nourrissons présentent un aspect de grand brûlé avec de larges zones d'érosions qui sont autant de portes d'entrées d'infection. C'était pendant longtemps le seul traitement de cette terrible affection. Ainsi, on conseille l'ouverture précoce des bulles (Ponzzone) (84), puis l'application de poudre inerte (Touraine) (109) ou bien de pommades associant antibiotiques et corticoïdes après bains antiseptiques.

1°) KELLER (65) insiste en effet sur l'intérêt de l'application de compresses stériles imbibées d'une solution de nitrate d'argent à 0,5%. Un premier enfant prématuré présente dès les premières heures de la vie extra-utérine un tableau d'épidermolyse bulleuse héréditaire forme léthale. Il est placé sous traitement local seul avec application très douce de bandes de gaze imbibées de nitrate d'argent à 0,5%. Il note une régression notable des manifestations bulleuses. Ce traitement est poursuivi de façon discontinue chaque fois que le malade présente une poussée et ceci pendant plus de deux ans sans qu'on assiste à une moindre intoxication ou perturbation de l'ionogramme.

2°) A côté de ces applications locales de solutions antiseptiques, on propose l'utilisation de préparations à base de corticoïdes. Séverin (99), dans un article sur le traitement des épidermolyses bulleuses du nourrisson, insiste sur l'espoir donné par la crème de fluocinolone à 0,2%. En effet, grâce à l'étude de deux cas d'épidermolyse bulleuse congénitale suivis pendant 8 mois, l'auteur note une diminution rapide des manifestations bulleuses et même une augmentation de la résistance de la peau aux différents traumatismes, d'où il conclut que "l'utilisation locale de dérivés à fortes concentrations de corticostéroïdes offre des promesses encourageantes pour l'évolution de ces génodermatoses..."

3°) Mais le traitement local doit reposer surtout sur des mesures de prévention. A la moindre surinfection, il importe de placer l'enfant dans un milieu stérile si possible. Ceci a été réalisé par Silver pendant les 8 premiers mois d'une forme léthale associé aux autres médications. L'évolution a été satisfaisante puisqu'à 2 ans et demi, l'enfant était encore en vie.

.../...



Il faut réduire au minimum les manipulations, puisque le moindre traumatisme est générateur de larges décollements. Donc en conclusion à ces mesures de prévention, la tendance moderne est d'adjoindre l'utilisation de pommades antibiotiques et corticoïdes.

Traitement général: si le traitement local occupe une place de choix, les médications par voie générale représentent un complément indispensable. Ce traitement général fait appel aux antibiotiques, à la vitaminothérapie, et aux corticoïdes essentiellement.

- Les antibiotiques: Les antibiotiques voient leur indication justifiée par le risque constant de surinfection si celle-ci n'est pas déjà présente à l'arrivée du malade à l'hôpital. Ceci est retrouvé dans plus de la moitié des observations de la littérature avec comme germes, par ordre de fréquence: le staphylocoque doré, le porteur mirabilis, et le pyocyanique parfois.

Les antibiotiques utilisés sont ceux que l'on emploie actuellement devant toute infection du nouveau-né, c'est à dire l'ampicilline à 100mg/200mg/Kg/24h par voie intra-veineuse, après prélèvement du contenu de la bulle pour recherche des germes et antibiogrammes afin d'adapter l'antibiothérapie secondairement. Certains auteurs ont utilisé l'antibiothérapie par aérosols comme Roberts (89), en guise de prévention de la surinfection des érosions cutanées.

A côté de l'antibiothérapie, on a utilisé les complexes vitaminiques.

- La vitaminothérapie: la vitaminothérapie a été proposée dans le cadre des thérapeutiques plus ou moins empiriques qui ont été essayées. Cependant, si elle a eu quelque succès dans la forme simple, ceci n'a jamais été observé au cours de la forme léthale. En effet, Léoni en 1950 (73), essaye avec peu de succès le calcium et la vitamine D au cours de différentes formes d'épidermolyse bulleuse congénitale. Quelques années plus tard en 1961, Duperrat (38), insiste sur l'intérêt de la vitamine A par voie orale au cours de l'épidermolyse bulleuse congénitale, essentiellement dans sa forme simple. Il préconise le traitement suivant: vitamine A: per os sous la forme solution à raison de 10.000 ou 200.000 unités par 24 heures pendant 21 jours d'un mois pour une cure de 3 mois. Cependant ces données n'ont pas été vérifiées par des résultats probants dans la littérature (Ponzone).

.../...



Plus récemment, deux auteurs: Ayres (6) et Selgal (98) rapportent séparément des observations d'épidermolyse bulleuse congénitale où la vitamine E semble avoir donné de bons résultats. Si la vitaminothérapie fait l'unanimité sur son efficacité relative, par contre l'hormonothérapie suscite des avis très partagés.

- l'hormonothérapie: l'hormonothérapie est dominée par l'utilisation des corticostéroïdes et de l'ACTH. En effet, hormis l'observation de Silver (100), on ne retrouve pas dans la littérature l'utilisation des hormones sexuelles au cours de la forme léthale des épidermolyses bulleuses congénitales.

#### Les drogues:

Les corticoïdes et l'ACTH ont une action extrêmement variable selon les différentes observations. En effet, si certains auteurs les retiennent comme étant efficaces (Enell (45), Fattah, Potter (85) ), par contre d'autres leur nient toute action (Leland - Silver - Duperrat). Ce sont les corticoïdes qui ont été utilisés dans de nombreuses observations: il s'agit le plus souvent de la prédnisone corticostéroïde non halogénée, à raison de 2 mg/Kg/24h per os comme dose d'attaque, ceci par les auteurs français; les anglais, et les américains comme Potter, (85), utilisent des doses plus élevées, c'est à dire 10mg/jour pendant 5 à 7 jours; puis ils passent à 5mg/jour qu'ils gardent pendant 2 mois. Roberts (89), donne des doses encore plus fortes puisqu'il débute par 20mg/jour.

Certains auteurs donnent leur préférence aux dérivés halogènes, comme la triamcinelone, tels que Roberts, à des doses très élevées, mais sans succès. Par contre Fattah utilise la Beta méthasone, et rapporte une observation où l'évolution fut satisfaisante. Il utilise à raison de 4mg en IM/jour pendant 10 jours et à partir du 10<sup>e</sup> jour, il passe à la voie orale à raison de 0,5 mg toutes les 8 heures pendant deux semaines, puis 0,5 mg toutes les 12 heures pendant trois semaines, et enfin 0,5mg/24h dose minimum à partir de laquelle on n'a pas de réapparition de bulles.

Enfin d'autres comme Kelle (65) ont utilisé l'ACTH.

.../...



### Les résultats:

Si les corticoïdes semblent entraîner une amélioration clinique, ce que la plupart des auteurs reconnaissent, par contre leur efficacité sur le pronostic de la maladie est très discuté. Les tenants de la corticothérapie ne se basaient jusqu'à ces dernières années que sur l'observation d'Enell et Lindgras (45): une fillette de 8 ans atteinte d'épidermolyse bulleuse dystrophique polydysplasique est mise sous corticothérapie par voie orale à raison de 50 mg/24h. L'évolution se fait dans le sens d'une amélioration franche des téguments et des ongles. Mais depuis, d'autres observations sont venues s'ajouter concernant la forme léthale: - celle de Potter (85) 1964: qui rapporte un cas où la prednisone pendant deux mois a entraîné une nette amélioration avec régression des dystrophies, et début d'épithélisation, et surtout l'observation de Fattah (46) où la bétaméthosone a entraîné une amélioration spectaculaire d'une maladie d'Herlitz. Cependant, ces résultats pour autant encourageants qu'ils soient, ne doivent pas faire oublier que dans la majorité des cas, les résultats de la corticothérapie sont décevants (Leland - Lever - Henderson - Silver - Rohmer - Hongre ...)

Les antibiotiques, la vitaminothérapie et les corticoïdes représentent les principaux éléments du traitement général. Cependant il faut citer comme adjuvants, les utilisations de Sérum de Brûlé de convalescent: comme dans l'observation de Rollier (91), l'administration de plasma ou de sang: elle est justifiée par l'existence à travers les lésions cutanées d'une véritable spoliation en protéines qui se reflète sur les chiffres extrêmement bas de l'électrophorèse sanguine des protides. Aussi certains auteurs (91), préconisent la transfusion systématique de petites quantités de sang ou de plasma; les gammaglobulines: elles ont été essayées sans succès par Salvioli et Cotelena alors que Eberhartinger (41) rapporte en 1959 une observation typique de maladie d'Herlitz où le traitement par gammaglobuline aurait entraîné une transformation en la forme dystrophique.

Comme on vient de le voir, la multiplication des médications utilisées s'explique par le fait qu'aucune de ses thérapeutiques n'a fait de façon définitive ses preuves. En effet, aucun de ces traitements ne repose sur une base étiopathogénique.

### Traitement de fond :

L'espoir a été éveillé par les dernières tentatives thérapeutiques basées sur des hypothèses pathogéniques. .../...



En effet, en 1971 Charlas (26) et ses collaborateurs rapportent un essai thérapeutique fondé sur le fait qu'il existe une augmentation de l'activité élastasique et une diminution des inhibiteurs des élastases. Devant cette constatation, il instaure un traitement à base d'inhibiteurs d'enzymes proteolytiques : le facteur de Kunitz (Zymofren).

Le "Zymofren" est utilisé à raison de 5000 unités par jour puis est augmenté jusqu'à 80.000 unités par jour et ceci jusqu'au 15ème jour; date à laquelle les perfusions sont au fur et à mesure espacées pour arriver à un rythme hebdomadaire. Ce traitement mis en route au cours de trois cas de maladie d'Herlitz leur donna satisfaction dans 2 cas. Ces résultats, s'il suscitent beaucoup d'espoir, doivent être confirmés par d'autres essais que la bonne tolérance du Zymofren permet.

#### Les indications:

Aujourd'hui, malgré tous les espoirs évoqués, le pronostic de la maladie d'Herlitz reste encore très sombre. Cependant, devant tout nourrisson atteint d'une épidermolyse bulleuse congénitale suspecte d'être maligne ou léthale, certains gestes doivent être pratiqués. Il faut:

1°) assurer la mise en condition du malade: le nouveau-né doit être placé dans un milieu stérile avec limitation au maximum des manipulations, source de délabrement cutané et de surinfection.

2°) instaurer un traitement local: avec beaucoup de douceur, on utilisera la biogaze stérile et des crèmes à base de corticoïdes, associés à des antibiotiques.

3°) mettre en route: un traitement général. Il associe une antibiothérapie de prévention ou de traitement de l'infection, ceci en faisant appel à l'Ampicilline à raison de 100-200mg/24h répartis en 4 injections intra-veineuses, avant d'isoler le germe et d'adapter selon l'antibiogramme; et à la corticothérapie, qui doit être employée malgré toutes les discussions sur son efficacité. On utilisera la Prednisone à raison de 2mg/Kg/jour comme dose d'attaque.

.../...



4°) enfin, actuellement, vu les résultats encourageants de Charlas, on fait appel au traitement au Zymofren, selon le schéma **précisé**.

Les résultats:

De nos jours, la maladie d'Herlitz conserve toute la gravité. Ceci justifie son nom de forme léthale, car la mort survient presque toujours dans un délai de trois mois. Les quelques cas de survie à 8, 9, et 2 ans et demi ne sont que des exceptions.





III è     $\overline{F}$ )  $\overline{F}$ )  $\overline{F}$ )  $\overline{T}$   $\overline{O}$   $\overline{E}$   
+++++

$\overline{N}$ OS     $\overline{T}$ ROIS    ( $\overline{C}$ )BSERVATIONS  
+++++

ET NOS COMMENTAIRES.  
+++++



A l'entrée, on est en présence d'un nourrisson dont l'état général est médiocre. Il est hypothermique, la température est à 36°, et hypotrophique, son poids est de 3Kg 600 (Poids normal pour l'âge: 5Kg, 080). Le tableau est dominé par l'existence d'importantes lésions cutanées siégeant au niveau des deux pieds et des deux mains, atteignant avec prédilection les doigts et les orteils. Au niveau du crâne, de la face antéro-supérieure du thorax et le siège, on retrouve les mêmes lésions. Au niveau du crâne, les manipulations entraînées par la pose d'épicranienne ont créé de multiples excoriations hémorragiques par décollement épidermique. Ces lésions sont de type ulcéro-nécrotique avec existence de larges zones de décollement épidermique en grands lambeaux d'où s'échappe une sérosité hémorragique. .../...







A côté de ces lésions anciennes qui ne présentent pas de phénomènes de cicatrisation, on peut découvrir des bulles en très petit nombre de grand diamètre (1 cm) arrondies, siégeant en peau saine, de contenu citrin. Le signe de Nikolsky est positif au voisinage des territoires atteints. On retrouve en outre une atteinte des muqueuses: la muqueuse buccale, surtout, est le siège d'une stomatite diffuse, rapidement hémorragique, entravant l'alimentation. Les ongles présentent un aspect raccorni, mais sont tous présents. Le reste de l'examen ne retrouve pas de malformations évidentes; quelques rales bronchiques témoignent de la bronchopneumopathie.

Au total, devant ces lésions bulleuses existantes dès la naissance, la notion d'un cas analogue dans la fratrie, des données de l'examen clinique, le diagnostic d'épidermolyse bulleuse congénitale est retenu. Le bilan biologique est: hémogramme: 3.100.000 globules rouges; 5.200 leucocytes, mais la leucopénie intéresse toutes les lignées avec formule équilibrée pour l'âge. Protides totaux: 72g/litre; calcémie: 90mg/litre. Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives (enfant, père, mère).

Un traitement intensif est entrepris. A côté des soins locaux, il fait appel aux antibiotiques, par voie intraveineuse: pénicilline, terramycine, hémisuccinate d'hydrocortisone, transfusion de plasma et polyvitamine A et D: vitadone bébé, une ampoule par jour.

Malgré ce traitement, l'évolution est rapidement fatale. Le 3ème jour, l'enfant décède dans un tableau de septicémie. Des prélèvements biopsiques ont été effectués en post-mortem. L'histopathologie en microscope optique trouve "un clivage dermo-épidermique avec atteinte des cellules de la membrane basale de l'épiderme . Le derme est scléreux avec quelques kystes annexiels. A la périphérie des décollements récents ou des ulcérations anciennes, on ne retrouve pas de processus de cicatrisation évidents" (Dr. MERED).

.../...



O B S E R V A T I O N   N ° I I /:

Salim K..., nouveau-né de trois jours, originaire d'Alger, est admis dans le service du Pr. A. BENALIEGUE (Clinique Médicale Infantile C.H.U. d'Hussein-Dey) le 5 novembre 1973, pour "bulles cutanées de siège palmoplantaire". Les parents ont été frappés dès la naissance par l'existence de lésions bulleuses siégeant autour de la bouche et des oreilles. Ces bulles se généralisent rapidement, conférant un aspect de grand brûlé au nouveau-né, ce qui incite les parents à venir consulter.

L'interrogatoire des parents nous apprend que c'est le deuxième enfant d'une fratrie de deux dont la vie intra-utérine semble s'être déroulée normalement ainsi que l'accouchement à terme, en clinique. On ne retrouve pas la notion de dermatose bulleuse chez les parents, pas plus que chez les ascendants et les collatéraux. Néanmoins, il existe une consanguinité au troisième degré; de plus, s'il est vrai que c'est le 2ème enfant d'une fratrie de 2, cependant les grossesses précédentes sont au nombre de 4: la première a donné un garçon; Kamal, âgé de 5 ans, en bonne santé; la deuxième, un prématuré de 7 mois, décédé dans les premières 24 heures sans avoir présenté apparemment de lésions bulleuses; la troisième, une fille, Lila, décédée à l'âge de 2 ans et demi, dans un syndrome infectieux (?), n'ayant jamais présenté de dermatose; la quatrième s'est terminée par un avortement à 5 mois (Cf. Arbre généalogique).

A l'examen d'entrée, le tableau est dominé par l'existence de très importantes lésions cutanées. Elles sont faites de bulles de grande taille soulevant l'épiderme et laissant le derme à nu, de contenu citrin. Elles siègent au niveau des extrémités, pieds et mains, atteignant avec prédilection la paume des mains et la plante des pieds. On les retrouve au niveau du crâne et de la face, essentiellement au niveau des régions péribuccales et péri-auriculaire (droite surtout), et enfin, des jambes. Elles apparaissent de façon spontanée ou à la moindre manipulation; le signe de Nikolsky est retrouvé. A côté de ces bulles, on a des zones de derme rosé à nu, entraînées par leur éclatement. Le tout donne l'aspect d'un grand brûlé au malade.







Le reste de l'examen retrouve un état général médiocre: le poids est de 2Kg 800, la température, à 38°, témoigne de la surinfection. Par ailleurs, on ne note pas d'atteinte des ongles et des phanères, ni d'atteinte des muqueuses. Devant un tel tableau clinique fait de lésions cutanées bulleuses existant dès la naissance, le diagnostic d'épidermolyse bulleuse congénitale est évoqué.

Les examens biologiques pratiqués donnent les résultats suivants: hémogramme: GR: 5.200.000

GB: 4.200 avec polynucléose à 25%, c'est à dire un taux absolu de polynucléaires à 1050. Cette leucopénie et cette neutropénie (2000) sont des témoins indirects très fidèles d'une infection néo-natale (Rossier).

Hémoculture: négative.

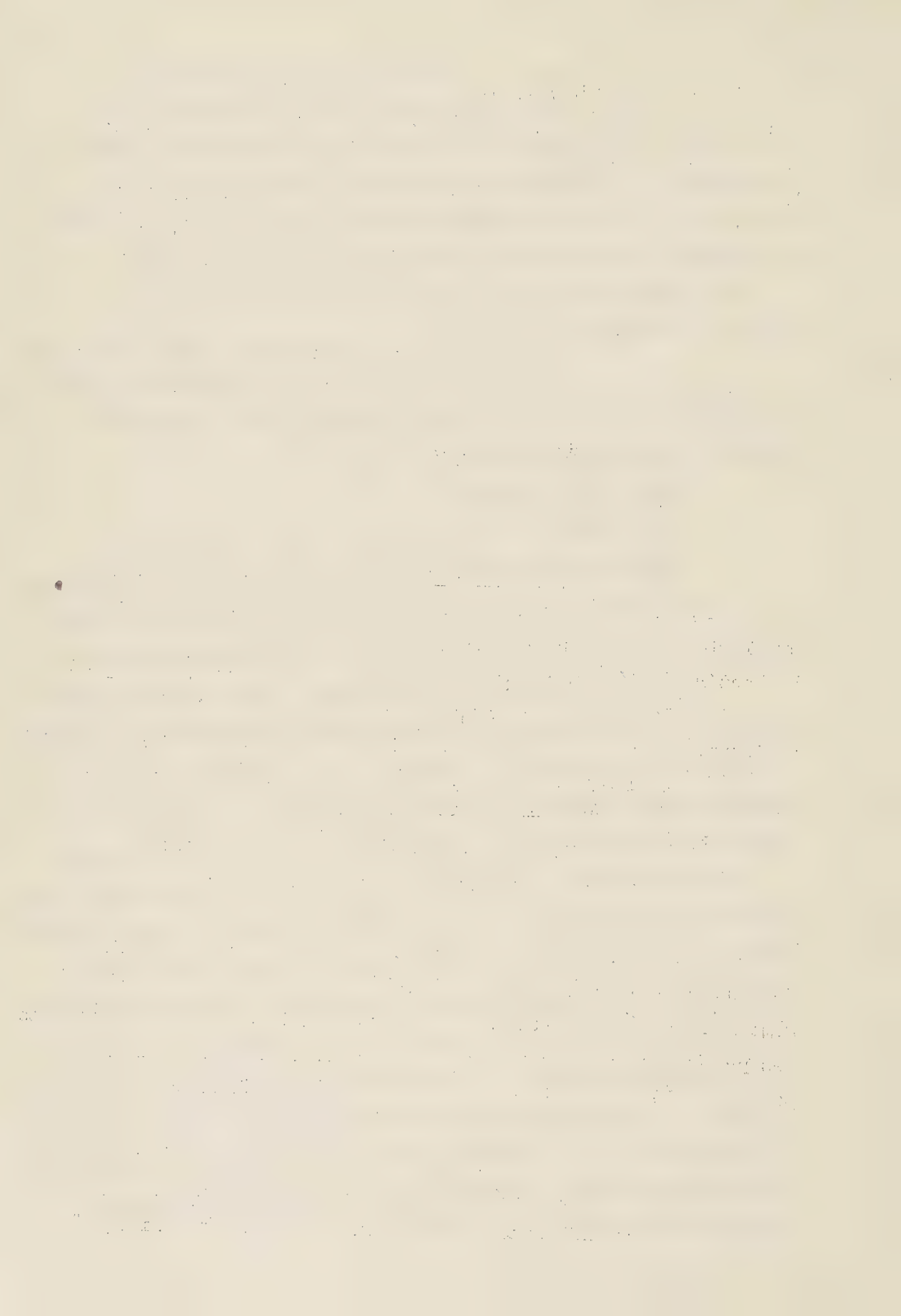
V.S.: 80/25.

Sérologie syphilitique: négative (père, mère, enfant).

Un prélèvement du contenu d'une bulle confirme la surinfection, cytologie: très nombreux leucocytes avec polynucléaires non altérés. La bactériologie retrouve un pyocyanique et un proteus mirabilis.

Le malade est placé sous un traitement local: à base de bains antiseptiques avec occlusion par tulle gras et application de Madecassol poudre. Ce traitement est associé à un traitement général avec ampicilline à 100mg/Kg par voie intra-veineuse et facteurs de Kunitz (Zymofren) à raison de 5000 U/le premier jour en perfusion.

Malheureusement, l'évolution est rapidement fatale après un épisode de convulsions, à type de machonnement et de trémulations des membres supérieurs. Bien que rapidement corrigé par l'administration de gluconate de calcium par voie veineuse, l'enfant est décédé le 2ème jour de son hospitalisation, brutalement, sans raison apparente. Les prélèvements biopsiques ont pu être effectués, et leur lecture par Dr. BOUHAEF confirme le diagnostic: "le prélèvement met en évidence un revêtement cutané présentant des altérations importantes. On observe une bulle sous-épidermique volumineuse située au-dessus d'une membrane basale irrégulière, avec un effilochage visible par la coloration au PAS et une disposition de trame réticulinique".



OBSERVATION N° III / :

Abdelaziz G... né le 20.2.74 à Bougara (ex-Rovigo) est admis le 5 mars 1974 à la Clinique Médicale Infantile, service Pr. A. BENALLEGUE, pour "Dermatose bulleuse généralisée et infectée".

Le début de la maladie remonte au 3ème jour de la vie extra-utérine marqué par l'apparition d'une bulle cutanée au niveau de l'épaule droite; qui va rapidement éclater et laisser le derme à nu, alors qu'on assiste à une multiplication des lésions bulleuses en moins d'une semaine. Et c'est à la fin de la deuxième semaine que le nourrisson est hospitalisé.

C'est le 4ème enfant d'une fratrie de 4, issu d'un accouchement normal à domicile après une grossesse sans problèmes. Il est issu d'un mariage consanguin: en effet, ses parents sont cousins germains, et ne présentent aucune dermatose ainsi que les ascendants. La fratrie est composée de 2 soeurs de 8 et 6 ans, en bonne santé, d'un frère de 11 ans qui en dehors d'un astigmatisme ne présente aucune affection, et enfin d'une soeur décédée à l'âge de 8 jours dans un tableau clinique fait de lésions bulleuses identiques à celle de notre malade.

A l'entrée dans le service, on est frappé par l'existence de lésions cutanées à type de larges zones de derme mis à nu au niveau du cuir chevelu, de la face paupières et menton, des membres supérieurs, des aisselles, de l'abdomen, de l'ombilic et des membres inférieurs. La jambe droite est atteinte sur presque toute sa face interne ainsi que la jambe gauche; les plantes des pieds sont à nu. De ces zones de derme à nu, suinte un liquide épais et fétide témoin de la surinfection. Les bulles sont rares: au niveau des fesses et des bras uniquement, et de contenu trouble. Dans les territoires de peau saine, la recherche du signe de Nikolsky est positive.

L'examen retrouve des dystrophies: ainsi, on note une absence d'ongles au niveau des doigts et des orteils ainsi qu'une syndactylie du 1er et 3ème orteil des 2 pieds. On retrouve aussi une atteinte de la muqueuse buccale à type de stomatite diffuse.

.../...







L'état général de l'enfant est très altéré; il est hypotrophique (poids: 2Kg 600), son faciès est toxique, il est hypothermique.

Au total, l'apparition de la dermatose dès les premiers jours de la vie, l'existence de dystrophies, la notion de cas analogues dans la famille, permettent d'évoquer très fortement le diagnostic d'épidermolyse bulleuse congénitale. Le bilan biologique pratiqué, confirme la surinfection et précise le degré de dénutrition.

Hémogramme: globules rouges: 3.400.000

globules blancs: 7.200 avec formule équilibrée pour l'âge. Hémoglobine: 52%.

Le prélèvement au niveau d'une zone de derme nu isole un staphylocoque doré, sensible à la pristinanycine, l'oxacilline, la gentamycine, la kanamycine, lincomycine, et limité à la bacitracine.

Les réactions de sérologie syphilitique chez le père, la mère, et l'enfant sont négatives. L'immunoélectrophorèse des protides sanguins trouve des chiffres très bas.

Protides totaux: 45g/l

hypo-albuminémie: 15g,5/l

globuline: 21g/l

gammaglobuline: 8,5g/l.

Le diagnostic posé, et les examens pratiqués, un traitement intensif est mis en route. Localement: bains antiseptiques de permanganate de potassium à 1/10000 associés à des pansements occlusifs. Par voie générale, on donne de l'oxacilline à raison de 100mg/Kg/24h en perfusion intraveineuse, et de la prednisone à raison de 2mg/Kg/24h per os.

Le facteur de Kunitz (Zymofren) est donné à raison de 5000U/le premier jour, mais l'évolution se fait de façon inéluctable vers la mort qui survient brutalement le 3ème jour de l'hospitalisation.

Le prélèvement biopsique post-mortem permet de trouver en microscopie optique (Dr LAHRECHE): "un fragment cutané comportant l'épiderme et un mince lambeau de derme superficiel; on y observe une volumineuse bulle sous-épiderme et sous-cornée contenant de nombreux polynucléaires altérés et dont le plancher est constitué par le derme nécrosé. En fonction des renseignements cliniques qui nous ont été transmis, ces lésions permettent de conclure à une épidermolyse bulleuse congénitale".



--oOo-- 770 S (C O M M E N T A I R E S --oOo--  
+-----+



--oOo--

C O M M E N T A I R E S

--oOo--

Nos trois observations illustrent de façon presque complète le caractère "stéréotypé" (40) du tableau clinique et de l'évolution de la maladie d'Herlitz ainsi que les problèmes diagnostiques, génétiques et thérapeutiques qu'elle pose. En effet, du point de vue clinique, nos observations sont conformes au tableau de l'épidermolyse bulleuse congénitale forme léthale. Les lésions bulleuses sont présentes dès la naissance chez les deux premiers malades; chez le troisième par contre, elles sont apparues au 3<sup>ème</sup> jour, mais des dystrophies sont notées dès la naissance (absence des ongles). Ceci correspond aux pourcentages retrouvés par Bergenholtz 79/106. On retrouve aussi le caractère spontané des lésions qui se sont multipliées en dehors de toute manipulation; ces dernières sont génératrices de véritables décollements en masse: en particulier chez notre premier malade où la pose des épicroaniennes a engendré d'importantes lésions. Le signe de Nikolsky est positif chez nos trois malades.

Du point de vue topographique, les lésions sont généralisées sans atteinte préférentielle; les muqueuses buccales sont intéressées dans les observations n°1, et 3: essentiellement dans le n°1, où l'importance des lésions a entravé l'alimentation par voie buccale. Le deuxième cas était indemne, ce qui n'exclue pas le diagnostic, car, si l'atteinte est fréquente (Bergenholtz l'a retrouvé dans 74 cas sur 106), elle est loin d'être constante. A côté des lésions bulleuses, les dystrophies en particulier des ongles, ne sont retrouvées que chez notre 3<sup>ème</sup> malade, chez lequel elles représentent le premier signe apparu. Elles consistent en l'absence d'ongles au niveau des doigts et des mains et dans la présence d'une syndactylie du 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> orteil des deux pieds. Nos deux premiers malades ne présentent pas de dystrophies.

.../...



Du point de vue évolutif, le caractère léthal est pleinement retrouvé, puisque nos trois malades sont décédés rapidement, le premier à l'âge de trois mois et 15 jours, le second à l'âge de 6 jours, et le troisième à l'âge de 17 jours. Donc, on retrouve un des 7 caractères principaux de l'affection (Calnan), le décès dans un intervalle de 3 mois habituellement.

La mort est survenue de façon brutale dans un tableau de septicémie chez le premier et le troisième malade; la porte d'entrée est représentée par les lésions cutanées au niveau desquels on retrouve dans l'observation n°2 du pyocyanique et proteus, dans l'observation n°3 du staphylocoque pathogène. On retrouve aussi chez nos malades des complications métaboliques à type de convulsion hypocalcémiques (Salim K.) comme dans l'observation de Hongre J.F. qui rapporte un cas d'épidermolyse bulleuse léthale chez une fille nord-africaine dont l'évolution a été émaillée par des convulsions corrigées par l'administration de calcium intraveineux.

Dans le cadre de ces complications on peut rapprocher les données de l'immunoélectrophorèse des protides sanguins de notre 3ème malade, des chiffres retrouvés par Roberts chez deux de ses malades: en effet, on a trouvé un taux de protides totaux très bas à 45g/l avec diminution franche de l'albumine à 15g/l et des gammoglobulines à 8,5g/l ce qui a justifié l'administration de plasma. Ainsi, nos trois observations se superposent de façon plus ou moins complète avec celles de la littérature du point de vue clinique et évolutif; cependant elles nous ont posé certains problèmes:

#### Problèmes génétiques:

Dans nos 3 observations, on a pu retrouver les caractères de la transmission autosomique récessive de la maladie, c'est à dire que, pour nos trois malades, les parents sont indemnes de toute dermatose; par contre la consanguinité est constamment retrouvée (ce qui n'est pas pour nous étonner dans notre pays où certaines habitudes matrimoniales sont encore de mise): dans la première et la 3ème observation, les parents sont cousins germains, dans la 2ème, la consanguinité est du 3ème degré. C'est probablement le taux de mariages consanguins important dans notre pays qui explique en partie le nombre relativement élevé des cas observés en moins de 4 ans.

.../...



Par contre, c'est seulement dans la 1<sup>ère</sup> et 3<sup>ème</sup> observation qu'on retrouve d'autres cas familiaux. En effet dans la fratrie de notre premier malade, on retrouve une soeur prématurée décédée à 8 jours, et atteinte de l'affection; et en ce qui concerne la 3<sup>ème</sup>, une soeur aussi décédée dans la première semaine de la vie dans un tableau de dermatose bulleuse maligne. Reste le cas de notre 2<sup>ème</sup> malade où on ne retrouve pas de maladie identique chez les collatéraux et les ascendants. Cependant l'étude de la fratrie permet de noter l'existence de deux décès et d'un avortement.

Ceci nous rappelle l'existence d'un facteur léthal, comme dans l'observation de Mc.DANIEL où la mère de l'enfant rapporté présentait 4 avortements sur 7 grossesses avant de mettre au monde un enfant indemne d'épidermolyse bulleuse congénitale.

Dans notre cas, la discussion sur l'existence d'un facteur léthal est difficile car il existe une possibilité de mutation spontanée portant sur l'oeuf, seule explication cohérente de l'apparition de la maladie chez une fratrie jusqu'à là épargnée (Durand, Jovanic...) Cette éventualité semble peu probable dans notre cas, sur l'existence d'une consanguinité. Cette possibilité n'empêche donc pas l'efficacité des conseils eugéniques que l'on pourrait éventuellement formuler.

#### Problèmes diagnostiques :

En fait, ces problèmes ont été rapidement circonscrits chez nos 3 malades. En effet, les deux premiers étant né avec leur dermatose, l'origine ne faisait pas de doute; pour le troisième, malgré le début relativement tardif (3<sup>ème</sup> jour) l'origine congénitale pouvait être évoquée devant l'existence de dystrophies: absence des ongles et syndactylie. Ainsi le caractère congénital une fois retenu, nous avons évoqué certaines dermatoses du nouveau-né pour les éliminer: le pemphigus syphilitique, où les bulles sont palmo-plantaire et siègent sur une base fortement infiltrée. C'est pourquoi malgré l'absence de ces éléments cliniques, nous avons pratiqué une sérologie syphilitique chez le nouveau-né et les parents, qui est revenue toujours négative. - Pemphigus épidémique - maladie de Ritter.

Le caractère congénital une fois rapidement retenu, l'élément diagnostique remarquable est représenté par la rapidité d'évolution de cette dermatose qui a permis à Herlitz de créer le terme d'épidermolyse bulleuse héréditaire létale.

.../...



De plus, le diagnostic est confirmé si on se réfère aux 7 critères distinctifs des autres épidermolyses bulleuses congénitales retenus par Cross (29):

- début de la naissance: nos trois malades présentent des lésions dès la naissance: soit bulles ou dystrophies;
- atteinte des ongles, des muqueuses digestives et respiratoires: notre 3ème malade est le seul qui présente une absence des ongles avec syndactylie au niveau des pieds entre le 1er et le 3ème orteil. C'est chez notre 1er malade que l'on trouve une atteinte de la muqueuse buccale. Il faut dire que notre 2ème malade est celui qui **est** décédé le plus rapidement sans avoir eu le temps de développer des lésions des phanères et des muqueuses.
- l'absence de pigmentation: et des grains de mil ont été retrouvés chez nos trois malades;
- la transmission sur le mode autosomique récessive, peut être retenue chez nos trois malades comme on vient de le voir;
- du point de vue anatomique, les bulles sont sub-épidermiques; ceci s'observe de façon très nette chez notre 2ème malade qui est arrivé le plus tôt (à l'âge de 3 jours) dans le service. Dans ce cas, les bulles étaient de grande taille et soulevaient l'épiderme, en laissant voir dessous le derme à nu. Les deux autres sont arrivés tardivement dans un état de surinfection.
- enfin, le dernier critère est pleinement rempli puisque le décès chez nos trois malades est survenu dans un délai maximum de 3 mois et 18 jours.

#### Problèmes thérapeutiques:

Ce sont les plus angoissants, car on est apparemment désarmé devant cette affection qui évolue si rapidement vers la mort. En effet pour notre premier malade, l'association d'antibiotiques et d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intraveineuse, ainsi qu'une polyvitaminothérapie est restée sans effets comme chez ceux de Durand (40) Leland...

Pour nos deux malades qui ont pu bénéficier à côté du traitement local d'une antibiothérapie adaptée aux germes et de la corticothérapie (prednisone) et surtout d'un traitement à visée pathogénique (le Zymofren en perfusion), l'évolution a été aussi rapidement fatale, contrairement à ce qu'a pu observer Charlas dans deux observations. Ces deux échecs ne sont pas suffisants pour rejeter cette médication antiprotéolytique; la multiplication de son utilisation est seule capable de nous renseigner

.../...



sur son efficacité.

Ainsi, au cours de cette discussion, nous avons essayé de passer en revue non pas tant les manifestations cliniques et évolutives qui sont stéréotypées, mais surtout les problèmes génétiques, diagnostiques, et thérapeutiques posés par nos trois malades.





IV è  $\overline{F}^1$   $\overline{F}^-$   $\overline{F}^1$   $\overline{F}$   $\overline{F}$   $\overline{F}$  :

[illegible]



--oOo-- C O N C L U S I O N --oOo--  
+++++

Après avoir passé en revue les épidermolyses bulleuses congénitales, nous nous sommes attardés sur la forme léthale (maladie d'Herlitz) dont nous avons présenté trois observations.

Nos trois malades se sont présentés dans le tableau clinique stéréotypé de cette très rare affection, l'évolution venant confirmer le caractère léthal. Chez deux de nos malades, nous avons retrouvé une notion familiale (cas identiques dans la fratrie); chez l'autre malade, nous avons soulevé la possibilité d'une mutation ou d'une manifestation sous d'autres aspects, du facteur léthal.

Du point de vue diagnostique, le caractère congénital s'est imposé d'emblée dans les trois cas.

L'évolution rapidement mortelle n'a pas été modifiée par le traitement, même chez nos derniers malades qui ont pu bénéficier du Zymofren. Cependant, l'espoir suscité par les observations de Charlas doit être confirmé par d'autres communications.





- = B I B L I O G R A P H I E =-



--oOo-- B I B L I O G R A P H I E --oOo--

+++++

- 1 - ABSOLON K.B.: "Surgical considerations of E. Bullosa"  
Bull. Soc. Int. Chir. 1970 29/3 p/34. 138.
- 2 - APONTE A.-DELEON PENSON A.:  
"HEREDITARY PLYCTENEA Epidermolysis dystrophie  
variety" - ARCH. VENEZ. PUERIC.  
1960-23/77-78 p229-23°)
- 3 - ARWILL J. Bergenholtz A. Thilander H.:  
"E.b. hereditaria: The ultrastructure of oral  
mucosa and hair in four cases of the lethalis  
form". ACTA PATH MICROBIOL-SCAND  
1968-74/3 (311-324).
- 4 - ARWILL T. Bergenholtz A.  
" E.b. hereditaria: Growth rate of the dentine in  
deciduous teeth in epidermolysis bullosa revealed  
by tetracycline lines" ARCH. ORAL. BIOL.  
1968, 13/7 (819-822).
- 5 - ARWILL T. Bergenholtz A. Olsoom O.:  
"E.b.h.: histologie changes of the mucosa in the  
polydysplastic dystrophie and the lethalis form".  
ODONT. REVY 1965, 16/2 (102-111).
- 6 - AYRES S. Jr : "Vitamine E and Epidermolysis bullosa"  
DERMATOLOGICA 146 : 61, 1973.
- 7 - BELLONE AG. Caputo R. Clementi F. :  
"Sulla presenza di microscopi intra-nucleari in  
cellule epidermiche di dermatosi bullose del grup  
po pemphigo-osservazioni al M.E."  
G. ITAL. DERM. 1964. 105/1 (13-16).
- 8 - BELLONE AG. CAPUTO R. CLEMENTI:  
"La formation de la bulle dans l'E.B. congénital  
grave. Observation en M.E."  
G.ITAL DERM. Avril 1965. Fascicule 1 (135-146).



- 9 - BENALLEGUE A. BENBOUZID S.D. BELOUCHET:  
"Epidermolyse bulleuse congénitale à forme familiale  
et léthale" - A.F.P. 1971, 28, 564.
- 10 - BENALLEGUE A. BENABDELLAH S. BENBOUZID S.D. KOUMAS M. HIRECHE K.  
BENALLEGUE F. :  
"A propos de deux nouveaux cas d'Epidermolyse bulleuse  
congénitale forme léthale" - SOC.DE PED. ALGER Mars 74.
- 11 - BERGENHOLTZ A. OLSSON O.:  
"Epidermolysis bullosa hereditaria: E.B.H. Lethalis,  
une étude de la littérature et étude de 11 observations"  
ACTA.DERM.VENEREOL (Suède) 1968.48/3 (220.241).
- 12 - BERNARD R. HEUTERMATTE A. MIGOZZI ET COLL:  
"Epidermolyse bulleuse congénitale polydysplasique  
maligne" - PEDIATRIE 16.39. - 1961.
- 13 - BERNARD R. HEUTERMATTE A. MOINE C. MIGOZZI B. BUISSEAU J. :  
"Epidermolyse bulleuse maligne du nouveau-né à propos  
de deux observations" - A.F.P. 1960, 17, 1113.
- 14 - BERZIOLI M. : "Sudi un casodi E.b. hereditaria lethalis-Herlitz"  
LATTANTE. 1966, 37,11, 540.549.
- 15 - BLATTNER R.J.: "Hereditary epidermolysis bullosa"  
Journal of Pediatrics 1969 - 74. 4. 655.
- 16 - BRELETG : "Bulloses infectueuses du nouveau-né: de l'impétigo à  
la dermatite exfoliatrice de Ritter" -  
Médecine infantile - mai 1971 n°5 p.305.
- 17 - BRINN L.B. and KHILNANI M.T.:  
"E.B. with characteristic hand deformities" -  
Radiology 1967, 89/2 (272-274).



- 18 - BREUNUNG M. and PESCHL H.G. :  
"Lethal hereditary EPI. BULLOSA"  
PEDIAT. PRAX 1971 10/3 (421-426).
- 19 - BUFFA V. LUPIL:  
"Ulteriore contributo alla conoscenza dell' E.B.C."  
PEDIATRIA. 1966. 74/1 (27.34).
- 20 - BULOW K. NORHOLMA. PEDERSEN:  
"l'E.B.C.: hérédité-pronostic, fréquence au Darnemark"  
UGESKRIFT. FOR. LANGER - T. 115, 26 mars 1953, p 479.
- 21 - BURREAU, Y. BARRIERE M.:  
"Les difficultés du diagnostic des dermatoses bulleuses  
suraigues". - BULL.SOC.FRANC.DERM. et Syphilligraphie -  
68, 593, 1961.
- 22 - CAREDDUP and BONANUNEM P.:  
"E.B. in the new-born" - GIOR - ITAL - DERM. SI.  
1958 - 99/4 p 306 - 319.
- 23 - CATHALAZ, AUZEPYP. HERVE J.:  
"Epidermolyse bulleuse congénitale - un cas"  
A.F.P. T : 9 n°6 1952, pp 627-630.
- 24 - CE DE CASTRO: "E.b.h. lethalis" - REVISTA DA ASSOCIACAO - MEDICA di  
Minas Cesar - volume 1. n°3 mars 1950. 263-269.
- 25 - CHAPTAL, J. RIMBAUD P. JEAN R. PAGER A. BONNET DOSSA D.:  
"Epidermolyse bulleuse congénitale" (à propos de deux  
observations) - ANNALE DE PEDIATRIE - 1962, 4, 11.  
34 - 24.
- 26 - CHARLAS J. LABOUREAU J.P. PUISSANT MEYER B. PAUPE J. VIALEATTE J.  
"Elastases et antiélastases dans l'épidermolyse  
bulleuse congénitale: essai d'une thérapeutique dans  
trois observations" - A.FP 1971, 28, 670.



- 27 - CHASTANET B.: "Les erythrodermies du nouveau-né et du nourisson"  
LE PEDIATRE - 1974 n°46 tome X p7.
- 28 - COX J.N.: "E.B.H. Lethalis" - PRESSE MEDICALE 1961, 69, 883.
- 29 - CROSS, M.E. WELLS S.R. ESTERLY J.R.:  
"Inheritance in E.B. lethalis". J. Med. GENETIQUE  
1968, 5, 189.
- 30 - CROSTIA, GIANOTI F.:  
" Isolamento di un singolare virus in malattia del  
gruppo del pemphigo" - GIORN-ITAL-DERMAT.  
100, 222, 1959.
- 31 - CROSTIA: "Etude clinique et virologique au cours de l'E.B.  
dystrophique" - HAUTARZT 1966, 17/5 (237.240).
- 32 - DA FONSECA A.N.: "E.D.B. with cryptorchism"  
TRAB.SOC.PORT.DERM : 1960 - 18/1 (41-48).
- 33 - DAVIDSON: "Epidermolysis bullosa" J. médecine GENET 1965  
2 - 233.
- 34 - DEFEO J.C.P.: "History of bullous dermatoses"  
N.Y. St J. Med 1969 - 69/10 (1298 - 1301).
- 35 - DELA CUESTA ALMONACID:  
"E.B. mortelle (Herlitz)" ACTA.DERM.SIFIL.  
année 46. n°1 octobre 1954 p25-37.
- 36 - D'OELSNITZ FRIEDMANNE BARETY M.:  
"2 cas d'épidermolyse congénitale"  
PEDIATRIE 1959 14/5 (566-570°)
- 37 - DUPERRAT, B.: "Les épidermolyses bulleuses congénitales"  
GAZ.MED de FRANCE T.60 n°20 octobre 1953 p 1077.



- 38 - DUPERRAT, B. : "Epidermolyse bulleuse congénitale"  
Médecine infantile - avril 1961, n°4 p9-14.
- 39 - DUPREE E. HODGES Jr. F. and SIMON J.L. :  
"E.b. of the oesophagus"  
AMER. J. DIS. CHILD. 1969-117/3 (349.351).
- 40 - DURAND JEAN: "L'Epidermolyse bulleuse" Thèse Médecine -  
Toulouse Avril 1957.
- 41 - EBERHARTINGER Chr. NIEBAVER G. :  
"The Herlitz variant of E.B." Z. KINDERHEIL  
1959 - 82/3 - 227 - 237.
- 42 - EHLERS R. : "Remarques de biologie héréditaire sur l'E.b.  
héréditaire" DERMATO. WOCHENSCHRIFT T.  
101 n°39 p 1207.
- 43 - EISEN A.Z. : "Human skin collagenase: relationship to the  
pathogenesis of E.B. dystrophica".
- 43 bis ELIACHAR. EMAZALTON A. :  
"Les épi-bulleuses congénitales sem; de hôp."  
20.2.56 p620.
- 44 - ENELL HALLGREN LUNDKVIST H. PEHRSON M. :  
"E.B.H. dystrophica" ACTA.DERM. VENE 1954.34.6  
(463-473).
- 45 - ENELL H. HESSELMANN B. and SODERHGELNU. L. :  
"Hormone treatment of E.B.H."  
NORD.MED 1957. 58/441 (1665-1668).
- 46 - FATTAH A.A. : "E.B.H. lethalis" DERMATOLOGICA 1966- 133/6  
(475-481).



- 47 - FEDOROVICH E.I. :  
"Serum protein fractions in pemphigus; Dühring's  
dermatis and bullous epidermolysis" -  
VESTN. DERMAT. VENE 47: 85-6 Janvier 1973.
- 48 - FERRIRA DA SILVA. RIBERIO LUZ B. CONSTANTINO M.A.:  
"Fatal case of epidermolysis bullosa"  
PEDIAT. PRAT 1971 - 42/78 (145-148).
- 49 - GEDDE. DAHL Jr. T.:  
"E.B.H. a survey and a request" -  
T. NORSKE. LAEGEFØREN 1963 - 83/2 95-100.
- 50 - GEDDE. DAHL Jr T. NIEWIAROWSKA M. and STORMORKEN H.:  
"Parameters of hemostasis in E.B. : absence of  
significant deviation from normal" ACTA DERM VENE  
1966 - 46/5 (436-44).
- 51 - GIANOTTI F. CAPUTO R.:  
" Su due casi di epidermolisi bullosa ereditaria"  
Minerva Dermatologica 1968. 43/8 (377-378).
- 52 - GOMEZ G. ORBANESA:  
"Epidermolyses bulleuse congénitales: corrélations  
cliniques et histologiques" BULL.SOC.FRAN.de DERM.  
Syphilligraphie - 1969 Tome 76 n°4 p 568.
- 53 - HADIDA E. SAYAG J.:  
"Dermatoses bulleuses de l'enfant" Revue du Prati-  
cien 1964. 14 - 22 p 2821.
- 54 - HANTKLIU:  
"E.B.H. polydysplastica" DERM. Mschr. 1969.  
155/1 (64 - 65).
- 55 - HENDERSON A.T.: "E.B.H. lethalis" J. of Pediatrics - 46 n°2  
février 1955 p 186.
- 56 - HERLITZ G.: "Kongenitaler, nicht syphilitischer pemphigus"  
ACTA Paediatrica 17: 315 - 1935.



57 - HOLMER L. and MEARA H.:

"E.B.H. Lethalis" TRANS. St John's. HOSP.DERM.SOC.  
1955.

58 - HONGRE J.F. FARRIEUX J.P. Mme DURIEUX G.:

"Forme récessive léthale de l'épidermolyse bulleuse  
congénitale" LA REVUE DE PEDIATRIE Mars 1973 n°3  
p 131.

59 - HOULD F. DELISLE G.:

"E.B.C. fatale à propos de deux cas"  
LAVAL. MED. 1967, 38/7 664. 667.

60 - ILLIE STEVANOVIC D.:

"The classification of Hereditary E.B."  
HAUTARZT 1959 10/9 - 391.392.

61 - INGLE V.M. SOLANSKI B.R.:

"E.B.C. : case report" INDIAN J. DERM. VENER.  
1963 - 29/2 (121 - 127).

62 - JANK M. :

"Fatal course of E.B.M. dystrophia"  
Z. HAUT. GESCHL KR. 1966-41/12 p 452 - 458.

63 - JOVANIC M. :

"Hereditary epidermolysis bullosa"  
BULL. FED. GYNE. OBST. FRAN. 20 p 221 1968.

64 - KANSKY A. :

"Indagini biochimiche e laboratonitiche in E.B.H.  
dystrophica, polydysplastica" GIOR. ITAL. DI DERM.  
1970 p 176.

65 - KELLER L. :

"Silver nitrate therapy epidermolysis bullosa -  
hereditaria of the new-born" J. of Pediatrics  
1968, 72 854.

66 - KLUNKER W. :

"A propos de la position nosologique de l'E.B.N.  
léthale d'Herlitz" ARCH. Für Klinische; EXPERI-DXRM.  
T. 216, 1963, p 74-100.



- 67 - KOBAYASI T. : "Dermo-epidermal junction in the recessive type of E.B. : M.E." ACTA.DERM. VENE. 1967. 47/1 57.59.
- 68 - KUMAGAI T. NAZAIT. ISHIGAKI M. :  
"E.B.H. lethalis. Herlitz syndrome"  
JAP. J. CLIN. DERM. 1970. 24/11, 1033 . 1042.
- 69 - LAMB J.M. HALPERT B. :  
"E.B. chez le nouveau-né" ARCH. DERM. and SYPHI. 55, n°3, Mars 1947 p 369.374.
- 70 - LAPIERE S. CASTERMANS S. ELIAS S. FIRKET M. :  
"Electron microscopie studies on the ultrastructure of E.B. lethal. HAUTARZT 1969 15-1 30.33.
- 71 - LAZARUS G.S. : "Collagenase and connective tissue metabolism in E.B. simplex". J. Invest. Dermat. 58. 242-248 Avril 1972.
- 72 - LELAND L.S. HIRSCHL D. :  
"E.B.H. lethalis in new-born twius" AME. J. DIS. CHILD. 87, 321, 1954.
- 73 - LEONI A. : "Recherches sur le mécanisme de formation des bulles dans l'E.B. simple" ANN. de DERM. et SYPHI. 1950 p 501.
- 73 bis - LEVER: "Histopathologie de la peau" (Livre)
- 74 - LEWIS Ian C. et COLL. :  
"Les bulleuses épidermolyses du nouveau-né"  
ARCH. DIS. CHILD. 1955 n° 151 p. 277.
- 75 - LOWE Jr. L.B. : "Hereditary epidermolysis bullosa".  
ARCH. DERM. 1967; 95/6 p. 587.595.



- 76 - LUTOWIECKI J. : "Considérations on the classification and  
differentiation of bullous diseases"  
HAUTARZT 1964 15/5 (228.230).
- 77 - MADDISON T.G. BARTEE R.A. :  
"E.B.H. lethalis" ARCH. DIS. CHILD 1961  
36/187 337.339.
- 78 - MASCARO J.M. : "Les bulloses congénitales de l'enfant"  
MED. INFANTILE Avril 1961 n°4 p15.21.
- 79 - Mc DANIEL W.H. : "Epidermolysis bullosa"  
ARCH.DIS.CHILD. 1954 29/146. p 334.337.
- 80 - MILKAC D. DEVIC D. : "Contribution à la connaissance de la composi-  
tion de liquide bulleux de l'E.B.C. (Herlitz)"  
ARCH.KLIN.EXP.DERMA. 1963. 216/ p115.120.
- 81 - NAIR R.K.H. : "E.B. à propos de 3 cas avec particulières  
références sur le mode de transmission hérédi-  
taire et la classification".  
INDIAN.J.DERM.VENE. 1967, 33/6 p.306 . 3311.
- 82 - PEARSON R.W. BENJAMIN SPARGO :  
"Electron microscope studies of dermal-epidermal  
separation in human" J. INVEST. DER.
- 83 - PEARSON R.W. : "Ricerche sulla patogenesi delle epidermolisi  
bullosa" J. INVEST. DERM. 1962 39/6 551-575.
- 84 - PONZONE A. : "Congenital epidermolysis bullosa"  
MINERVA Ped. 18: 425.431. 10 Mars 1966.
- 85 - POTTER B. and BURGÉN B. :  
"E.B. responding to oral prednisolone therapy"  
ARCH.DERM. 1964. 90/3 (357.358).



- 86 - RAFFI A. : "E.B. de type dystrophique forme néo-natale"  
BULL.SOC.FRAN.DERM. et SYPHI. p 720 - 1968.
- 87 - RESS T.D. and SWINYARD C.A.:  
"Rehabilitative digital surgery in E.B."  
PLAST.RECONSTR.SURG. 1967 40/2 (169.174).
- 88 - RITZENFELD P. : "Histogénèse et diagnostic différentiel des  
épidermolyses héréditaires". ARCH.KLIN.EXP.DERM.  
1966 Volume: 224 n°2 p 128.137.
- 89 - ROBERTS M.H. HOWELL D.R.S. BRAMHALL J.L. REUBAER B.:  
"E.B. Lethalis: report of three cases with particu-  
lar reference to the histopathology of the skin"  
PEDIATRICS 1960, 25, 283.
- 90 - ROHMER P. ROEDERE J. SCHNEEGANS E. HAARSCHER A.:  
"E.B.C. et familiale" A.F.P. Tome.X n°7 1953.  
pp 766-769.
- 91 - ROLLIER M.M.R. , MANRY P.M.:  
"E.B. blanchissement par injection intradermique  
et intramusculaire de sérum de brûlé convalescent  
à doses progressives".
- 92 - ROVELTA D.G. GUARINO M. LOIDICE G.:  
"Su di un caso di E.B. lethale (Herlitz)"  
FOLIO.HERED.PATM. 1969 18/2 p 75.86.
- 93 - SAHA K.C. : " Genodermatosi" PUNJAB. Med.J. 1971 (?)
- 94 - SASAI Y.: "A. histochemical study on the mechanism of blister  
formation in the E.B. group". TOHOKU: J.EXP.MED.  
1965 85/4 (340.345).
- 95 - SCHAIFFER G.: "Deux cas d'E.B. mortelle" ACTA.DERM.VENE.  
vol. 31 1951 n°6 pp 704. 709.

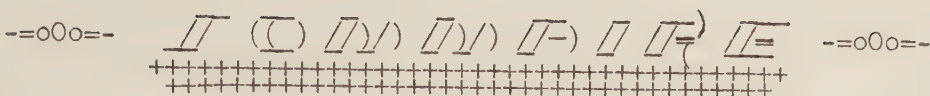


- 96 - SCHNYDER V.W. JUNG E.G. SALAMON T.:  
"Histogeneri of hereditary epidermolysis"  
ARCH.KLIN.EXP.DERM. 1964. T. : 220 pp 38.59.
- 97 - SCHOWB D.: "E.B. observation in a neonate" DERMATOLOGICA  
1965, 130/3, p 179.186.
- 98 - SEHGAL V.N. SANYOL R.K.:  
"Vit.E. therapy in: dystrophic E. bullosa"  
ARCH.DERM. 1972. 105/3 (460).
- 99 - SEVERIN G.L. FARBER E.M.:  
"The management of E.B. in children"  
ARCH.DERM. 1967 95/3 pp 302.309.
- 100 - SILVER H.K.: "E.B.H. lethalis : report of a case surviving for  
2 years and a half" ARCH.DIS.CHILD. 1967.32.216.
- 101 - SIMON C.R.: "The effect of certain type of trauma in E.B."  
J. of Pediatrics 1955 47/6.
- 102 - DIMONINI A. PANZEK G.:  
" A propos d'un cas d'épidermolyse congénitale  
léthale" Minerva Pediat. 1967, 19/27 1308-1310
- 103 - SZCZEPANSKI A. BERNHARDI E. :  
"E.B. Dystrophica Recessive".  
Polonaise DERMATO - 1969 - 56/1 (57.62).
- 104 - TASEI, LIMOUZN: "E.B. congénitale" BULL.SOC.FRANC.DERM. et SYPHI.  
1954. p 286.
- 105 - TESTA I. RICHARZ M.:  
"un second cas d'E.B. léthale rencontré chez un  
seul membre d'une paire de jumeaux"  
INFANZIA. 1955 5/18 (19.24)
- 106 - TEMIME P. PRIVATY: "Dermatoses bulleuse congénitales"  
E.M.C. 12465 1 10 - 12 - 1973.









|                     |                                                                                                         |              |          |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------|
| <u>INTRODUCTION</u> | .....                                                                                                   | Page         | 6        |
| <u>P L A N</u>      | .....                                                                                                   | Page         | 7        |
| <u>Ière PARTIE:</u> | LES EPIDERMOLYSES BULLEUSES<br>CONGENITALES .....                                                       | Page         | 9        |
| <u>IIè PARTIE:</u>  | L'EPIDERMOLYSE BULLEUSE CONGENITALE<br>FORME LETHALE - MALADIE D'HERLITZ...                             | Page         | 26       |
| <u>IIIè PARTIE:</u> | NOS TROIS OBSERVATIONS ET NOS<br>COMMENTAIRES:<br>Nos Trois Observations.....<br>Nos commentaires ..... | Page<br>Page | 52<br>58 |
| <u>IVè PARTIE:</u>  | C O N C L U S I O N .....                                                                               | Page         | 63       |
| <u>Vè PARTIE:</u>   | B I B L I O G R A P H I E.                                                                              |              |          |









